



**UEPB**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA**

**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**RENALY IVYNA DE ARAÚJO RÊGO**

**EXTRATOS DE PLANTAS RICOS EM FLAVONOIDES NO COMBATE A  
INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori* COMO PREVENÇÃO DO CÂNCER  
GÁSTRICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**CAMPINA GRANDE**

**2020**

**RENALY IVYNA DE ARAÚJO RÊGO**

**EXTRATOS DE PLANTAS RICOS EM FLAVONOIDES NO COMBATE A  
INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori* COMO PREVENÇÃO DO CÂNCER  
GÁSTRICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação de Mestrado na forma de revisão sistemática apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Lúcio Roberto Cançado  
Castellano

**CAMPINA GRANDE**

**2020**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

R343e Rêgo, Renaly Ivyna de Araújo.

Extratos de plantas ricos em flavonoides no combate a infecção por *Helicobacter pylori* como prevenção do câncer gástrico [manuscrito] : uma revisão sistemática / Renaly Ivyna de Araújo Rêgo. - 2020.

59 p. : il. colorido.

Digitado.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde , 2021.

"Orientação : Prof. Dr. Lúcio Roberto Caçado Castellano , UFPB - Universidade Federal da Paraíba ."

1. *Helicobacter pylori*. 2. Câncer gástrico. 3. Plantas medicinais. 4. Flavonoides. I. Título

21. ed. CDD 615.321

**RENALY IVYNA DE ARAÚJO RÊGO**

**EXTRATOS DE PLANTAS RICOS EM FLAVONOIDES NO COMBATE A  
INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori* COMO PREVENÇÃO DO CÂNCER  
GÁSTRICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação de Mestrado na forma de revisão sistemática apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Área de concentração:** Obtenção e avaliação da atividade biológica de produtos naturais e sintéticos de interesse farmacêutico.

Aprovada em: 04/12//2020

**BANCA EXAMINADORA**



---

Lúcio Roberto Cançado Castellano  
Orientador

Universidade Federal da Paraíba

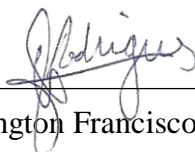


---

João Augusto Oshiro Junior

Examinador interno

Universidade Estadual da Paraíba



---

Wellington Francisco Rodrigues

Examinador externo

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

*“Como sou pouco e sei pouco, faço o pouco que  
me cabe me dando por inteiro.”*

*Ariano Suassuna*

## AGRADECIMENTOS

“Eu sou uma série de pequenas vitórias e grandes derrotas, e estou tão surpreso quanto qualquer outro por ter chegado até aqui.”

À Deus por sua infinita misericórdia e bondade em renovar minha fé todas as vezes que eu achei que não fosse conseguir. Do momento que entrei até o presente dia, ele tem me abençoado.

Eterna gratidão aos meus pais e irmãos pelo apoio diário, torcida e confiança inabaláveis. Nos dias mais difíceis foi em vocês que encontrei o porto seguro para seguir em frente. Sem esse alicerce e amor, eu nada seria.

Às minhas grandes amigas da vida, Geovana, Juliana, Jussara, Marcela, Morgana, Raíssa, Racklayne e Yvinna, por terem sido o descanso em toda loucura. Quando eu pensei que tinha chegado no meu limite, vocês me seguraram e seguiram junto a mim. Obrigada pela verdadeira amizade que seguimos construindo.

Ao meu orientador Lúcio Castellano pela oportunidade da orientação, incentivo e por ter acolhido minhas ideias.

Ao professor Bolívar Damasceno pela valiosa parceria durante essa trajetória e por me incentivar a ser nada menos que a melhor.

À professora Vanda Lúcia dos Santos por me despertar o amor pela farmacologia, pelos ensinamentos acadêmicos e a grande parcela na minha formação como pesquisadora.

Aos meus amigos de pesquisa Demis Melo e Sonaly Albino pelas contribuições no desenvolvimento desta pesquisa.

Aos meus colegas de turma pelo suporte na caminhada e boas gargalhadas. Desejo muito sucesso a todos!

Aos meus colegas de laboratório de Ensaio Farmacológicos e LDCPF por todo companheirismo e conhecimentos partilhados ao longo do desenvolvimento da minha pesquisa.

À instituição UEPB por ter me acolhido e possibilitado minha formação como farmacêutica e agora mestre, e aos professores que me inspiraram, contribuindo não só na minha formação acadêmica, como também pessoal.

Aos professores João Oshiro e Wellington Rodrigues por suas contribuições ricas em meu trabalho, disponibilidade, paciência e por terem aceitado fazer parte desse momento tão importante.

Por fim, quero muito agradecer a mim mesma por não desistir. O desafio desses dois anos foi sem sombra de dúvidas a experiência mais difícil que já enfrentei. Olhar para trás e enxergar todos os obstáculos vencidos me deixa muito orgulhosa de ter conseguido chegar até aqui.

“Pra sempre será coragem, pra sempre será vitória!”

## RESUMO

O câncer gástrico é o quinto tipo mais comum de câncer e a terceira causa de morte mais comum no mundo. A principal causa é relacionada com a infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), que representa 90% dos casos. Os tratamentos possuem baixas taxas de sucesso, o que evidencia a necessidade de tratamentos alternativos frente aos agentes carcinogênicos, especificamente a *H. pylori*. Dentre essas alternativas, destaca-se o uso de produtos de origem natural, que contém metabólitos capazes de desempenhar atividades farmacológicas, como os flavonoides. Sendo assim, o objetivo do trabalho foi discutir o uso de extratos ricos em flavonoides com atividade antimicrobiana contra *H. pylori* como estratégia para a prevenção de câncer gástrico. Foram realizadas buscas nas bases PubMed e Science Direct de estudos que relacionavam a atividade de flavonoides frente a *H. pylori*, publicados entre 2010 e agosto de 2020. Três revisores determinaram a elegibilidade das publicações de acordo com critérios pré-determinados. As pesquisas forneceram 1,773 publicações, dos quais 44 entraram de acordo com os critérios de busca. A família de plantas mais encontrada nas publicações foi a Fabaceae. Dentre os flavonoides isolados após a extração, os mais prevalentes foram a quercetina, catequina e rutina, por exemplo. A inibição da urease, danos ao material genético, inibição da síntese de proteínas e da adesão do micro-organismo nas células do hospedeiro foram os prováveis mecanismos encontrados da atividade anti-*H. pylori* dos flavonoides. Os extratos de plantas ricos em flavonoides com potencial anti-*H. pylori* se mostraram como fontes promissoras, demonstrando a importância dos estudos com produtos naturais.

**Palavras-chave:** *Helicobacter pylori*. Câncer gástrico. Antibiótico. Produtos naturais. Plantas medicinais. Flavonoides.



## ABSTRACT

Gastric cancer is the fifth most common type of cancer and the third type of cancer to cause the highest mortality worldwide. The main cause is related to the infection by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), which represents 90% of cases.. Current treatments have low success rates, which highlights the need for alternative treatments against carcinogenic agents, specifically *H. pylori*. Among these alternatives, we highlight the use of products of natural origin that contain metabolites pharmacologically active, such as flavonoids. Therefore, the objective of the study was to discuss the use of extracts rich in flavonoids with antimicrobial activity against *H. pylori* as a strategy for the prevention of gastric cancer. The searches were carried out on the PubMed and Science Direct databases for studies that reported the activity of flavonoids against *H. pylori*, published within a ten-year time frame (2010 to August 2020). Three reviewers determined the eligibility of publications according to predetermined criteria. The researches provided 1,773 publications, of which 44 were selected according to the search criteria. The plant family most found in publications was Fabaceae. Among the flavonoids identified after extraction, the most prevalent were quercetin, catechin and rutin, for example. Inhibition of urease, damage to genetic material, inhibition of protein synthesis and adhesion of the microorganism to host cells were the probable mechanisms found to explain the anti-*H. pylori* activity of the extracts. Plant extracts rich in flavonoids with anti-*H. pylori* potential proved to be promising sources of innovative therapy alternatives, reinforcing the relevance of studies with natural products.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*. Gastric cancer. Antibiotic. Natural products. Medicinal plants. Flavonoids.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Fluxograma da seleção de artigos para revisão sistemática.....	18
<b>Figura 2:</b> Esqueleto básico dos flavonoides.....	30
<b>Figura 3:</b> Vias inflamatórias do câncer gástrico.....	38
<b>Figura 4:</b> Mecanismos de ação dos flavonoides frente a bactéria <i>Helicobacter pylori</i> .....	39

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Informações farmacobotânicas, extratos e testes envolvendo atividade contra <i>Helicobacter pylori</i> de flavonoides contidos em espécies vegetais.....	21
<b>Tabela 2:</b> Principais flavonoides identificados nos artigos incluídos na revisão.....	30

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

5-FU	5-fluorouracil
AP-1	activating protein
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
AGS	adenocarcinoma cell line
<i>A. naeslundii</i>	<i>Actinomyces naeslundii</i>
<i>A. viscosus</i>	<i>Actinomyces viscosus</i>
<i>B. cereus</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>B. licheniformis</i>	<i>Bacillus licheniformis</i>
<i>B. subtilis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
CagA	cytotoxin-associated antigen A
DHFR	dihidrofolato reductase
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
FDA	Food and Drugs Administration
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HAG	<i>H. pylori</i> -associated gastritis
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>L. monocytogenes</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
MBC	minimum bactericidal concentration
MIC	minimum inhibitory concentration
PBPs	Penicillin-Binding Proteins
<i>P. gingivalis</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>P. vulgaris</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. enteritidis</i>	<i>Salmonella enteritidis</i>
<i>S. typhimurium</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
PAI	the Cag pathogenicity island
(STAT)3	transcription activators

VacA                      vacuolating cytotoxin  
*V. parahaemolyticus*    *Vibrio parahaemolyticus*

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	<b>16</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>16</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1</b>	<b>Pergunta do estudo</b> .....	<b>17</b>
<b>3.2</b>	<b>Estratégia de pesquisa e seleção de estudos</b> .....	<b>17</b>
<b>3.3</b>	<b>Procedimentos de análise</b> .....	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>29</b>
<b>5.1</b>	<b>Flavonoides</b> .....	<b>29</b>
5.1.1	<i>Catequina e epicatequina</i> .....	32
5.1.2	<i>Kaempferol</i> .....	33
5.1.3	<i>Luteolina</i> .....	34
5.1.4	<i>Morina</i> .....	34
5.1.5	<i>Miricetina</i> .....	35
5.1.6	<i>Naringenina e naringina</i> .....	35
5.1.7	<i>Quercetina</i> .....	36
5.1.8	<i>Hiperosídeo e Rutina</i> .....	37
<b>5.2</b>	<b>Possível mecanismo de ação dos flavonoides contra a <i>H. pylori</i></b> .....	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>RELEVÂNCIA DO ESTUDO</b> .....	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>LIMITAÇÕES</b> .....	<b>43</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>44</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>45</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é designado como um grupo de doenças caracterizadas pelo crescimento e proliferação desordenada de células. De acordo com dados do World Health Organization, o câncer é a segunda maior causa de mortes mundialmente, havendo causado cerca de 9,6 milhões de mortes em 2018 (ORGANIZATION, 2018). O câncer gástrico destaca-se como o quinto tipo de câncer mais comum (1,03 milhões de casos em 2018) e, devido ao diagnóstico em estágio geralmente avançado, é a terceira causa de morte mais comum no mundo (783.000 mortes em 2018) (BRAY et al., 2018; ORGANIZATION, 2018; SMYTH et al., 2020).

O câncer gástrico apresenta diferenciações de ordem topológica e histológica que permitem classificar o tipo de câncer. De acordo com a topologia, o câncer gástrico pode ser classificado em cardia, geralmente associado ao refluxo gastroesofágico, e non-cardia ou câncer gástrico distal, ocasionado por interação de diferentes fatores (DE MARTEL; FORMAN; PLUMMER, 2013; NARDONE, 2006). Esse, por sua vez, subdivide-se de acordo com a histologia, segundo a classificação de Laurén, em difuso e intestinal (LAURÉN, 1965). O primeiro consiste em células neoplásicas infiltradas individualmente, não possuindo estruturas glandulares. Em contrapartida, o tipo intestinal mimetiza as glândulas intestinais, e progride por meio de uma série de modificações histológicas que iniciam-se pela transição da mucosa normal à gastrite superficial crônica, seguido de gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma (NARDONE, 2006; POLK; PEEK, 2010). Para ambos os tipos de câncer gástrico non-cardia, o fator responsável pelo desenvolvimento de aproximadamente 90% dos adenocarcinomas é a bactéria *Helicobacter pylori* (MOSS, 2017; PEEK, 2005; PLUMMER et al., 2015, 2016; THRIFT; EL-SERAG, 2020).

Essa se trata de uma bactéria gram-negativa, flagelada e microaerofílica que infecta o revestimento epitelial do estômago (HOOI et al., 2017; TSUKAMOTO; TATEMATSU, 2014). Definida como um carcinógeno do grupo I em 1994 pela International Agency for Research on Cancer, o *H. pylori* representa cerca de 5% da carga total de todos os cânceres mundialmente (MOSS, 2017; WHO, 1994). A infecção por *H. pylori* é prevalente em aproximadamente 50% da população mundial, variando de acordo com a região geográfica, idade, status socioeconômico, nível de escolaridade, ambiente de moradia e ocupação, sendo usualmente contraída nos primeiros anos de vida e tendendo a persistir até realização do tratamento apropriado (CUI et al., 2013; MCCOLL, 2010; SCHAALAN; MOHAMED; FATHY, 2020; WANG et al., 2014).

O processo inflamatório desenvolvido pela infecção por *H. pylori* envolve uma variedade de vias induzidas tanto nas células epiteliais gástricas quanto nas células imunes circulantes recrutadas para o local da infecção. As vias ativadas envolvem MAPK, NF- $\kappa$ B, proteína ativadora (AP)-1, Wnt/ $\beta$ -catenina, vias PI3K, transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT)3. Essas alterações ocasionam o aumento na produção de citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ; taxa de apoptose alterada; proliferação e diferenciação de células epiteliais, resultando na transformação oncogênica das células epiteliais (DING; GOLDBERG; HATAKEYAMA, 2010; LAMB; CHEN, 2013; SCHAALAN; MOHAMED; FATHY, 2020). Fatores de virulência contribuem na determinação do padrão de resposta imunológica desempenhada em resposta à infecção, incluindo a citotoxina vacuolante (do inglês: vacuolating cytotoxin - VacA), o antígeno associado à citotoxina (do inglês: cytotoxin-associated antigen A - CagA), a ilha de patogenicidade cag (do inglês: cag pathogenicity island - PAI), HP-NAP, oipA, e dupA (DING; GOLDBERG; HATAKEYAMA, 2010; SEPULVEDA, 2013; WANG et al., 2014; YAMAOKA, 2010, 2012).

Considerado como um dos marcos do câncer, a inflamação crônica apresenta-se como um fator importante a ser considerado, sendo responsável pelo desenvolvimento de aproximadamente 20 a 25% dos cânceres (DÍAZ et al., 2018; KALISPERATI et al., 2017; VALENZUELA et al., 2015). Entretanto, os mecanismos envolvidos no desenvolvimento do câncer pelo patógeno ainda não são bem esclarecidos (AMIEVA; PEEK, 2016; CHIBA et al., 2008; SCHAALAN; MOHAMED; FATHY, 2020; WROBLEWSKI; PEEK, 2013).

Atualmente, o tratamento para o câncer gástrico consiste principalmente na intervenção cirúrgica, com baixos índices de sobrevivência, especialmente devido ao diagnóstico da doença em estágio avançado. O tratamento quimioterápico, por sua vez, inclui o uso de 5-fluorouracil (5-FU), platina, taxano, irinotecano e antraciclina. Entretanto, estudos demonstram que a utilização de agentes quimioterápicos proporciona índices de sobrevivência abaixo de 10% num período de 5 anos, e uma estimativa de vida limitada a 1 ano em estágio metastático (LORDICK et al., 2014; MA et al., 2016; NARDONE, 2006; ROVIELLO et al., 2016).

Desse modo, ressalta-se a importância do tratamento preventivo como uma alternativa viável no combate ao câncer gástrico, utilizando-se de agentes quimioterápicos capazes de erradicar a bactéria carcinogênica *H. pylori* (MOSS, 2017). O tratamento consiste na utilização de dois antibióticos (claritromicina e amoxicilina ou metronidazol), um inibidor da bomba de prótons e bismuto. Entretanto, a resistência medicamentosa tem se tornado uma problemática, ressaltando a crescente necessidade por novos fármacos (ALEKSIĆ; KAPETANOVIĆ, 2014;



CHUAH et al., 2011; GODERSKA; AGUDO PENA; ALARCON, 2018; LAMB; CHEN, 2013; LIN; HSU, 2018).

Dentre as alternativas empregadas no processo de pesquisa e descobrimento de novos fármacos, destaca-se a utilização de produtos de origem natural. A utilização desses precede os registros da história e atualmente representam aproximadamente 35-40% do mercado da medicina. Uma das maiores fontes são as plantas, que representam 25% do mercado da medicina (CALIXTO, 2019; JI; LI; ZHANG, 2009; LAHLOU, 2013). Os fitoterápicos são extraídos de plantas com propriedades medicinais que possuem metabólitos ativos capazes de desempenhar atividades farmacológicas, podendo aliviar sintomas ou até mesmo curar doenças, embora ocasionalmente apresentem efeitos adversos (FERREIRA et al., 2014; TROJAN-RODRIGUES et al., 2012). Assim, a aplicação da etnofarmacologia tem colaborado na descoberta de novas entidades químicas, principalmente pela bioprospecção de metabólitos secundários (ALBINO et al., 2020).

Dentre esses, destacam-se os flavonoides, que se tratam de compostos fenólicos com estrutura polifenólica com uma estrutura benzo- $\gamma$ -pyrone, de baixo peso molecular, e ubiquamente presente em plantas (JUCÁ et al., 2020; KUMAR; PANDEY, 2013). Esses compostos caracterizam-se por apresentar diversas atividades farmacológicas, tais como atividade antioxidante (BABIKA et al., 2020; HUANG et al., 2020; JOSEPH SAHAYARAYAN et al., 2020), hepatoprotetora (GE et al., 2018; MA et al., 2020; WEI et al., 2020), anti-inflamatória (MALEKI; CRESPO; CABANILLAS, 2019; TIAN et al., 2019; WU et al., 2019), anticâncer (BAILLY, 2020; IMRAN et al., 2019; WEI et al., 2020), antiviral (AHMAD et al., 2015; RUSSO et al., 2020) e antibacteriana (AHMAD et al., 2015; BIHAREE et al., 2020; CUSHNIE; LAMB, 2005; TIAN et al., 2019). Realizando-se um enfoque na potencial atividade antibacteriana desses compostos, observa-se uma variedade de mecanismos de ação responsáveis pela atividade, tais como por inibição da síntese de ácidos nucleicos, inibição da função da membrana citoplasmática, inibição do metabolismo energético, entre outros (CUSHNIE; LAMB, 2005; XIE et al., 2014).

Desse modo, esse trabalho objetiva realizar uma revisão sistemática abordando estudos que fazem uso de extratos de plantas ricas em flavonoides com atividade antibacteriana frente *H. pylori* como uma estratégia para prevenção do câncer gástrico.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Investigar os mecanismos de ação envolvidos na atividade antimicrobiana de *Helicobacter pylori* por extratos de plantas ricos em flavonoides.

### **2.2 Objetivos Específicos**

O presente estudo pretende atender os seguintes objetivos específicos:

- a) identificar as espécies e famílias das plantas presentes nos estudos;
- b) verificar os principais flavonoides identificados nos extratos;
- c) avaliar o tipo de estudo, bem como o testes farmacológicos utilizados;
- d) mensurar de quais regiões os estudos são prevalentes;
- e) fornecer suporte para o desenvolvimento de novos fármacos baseado em evidências através da avaliação farmacológica dos flavonoides frente a *H. pylori*.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Pergunta do estudo**

Esta revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de identificar aspectos específicos da seguinte pergunta norteadora: “Quais mecanismos estão envolvidos na atividade antimicrobiana de *Helicobacter pylori* por flavonoides?”.

#### **3.2 Estratégia de pesquisa e seleção de estudos**

Para guiar esta revisão sistemática foram seguidas as diretrizes PRISMA (LIBERATI et al., 2009; MOHER et al., 2009). Uma busca eletrônica foi realizada nas bases de dados PubMed e Science Direct, de estudos publicados do ano 2010 até agosto de 2020.

Foram considerados elegíveis, estudos que atendessem aos seguintes critérios: (1) estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*; (2) estudos com roedores e células; (3) qualquer tipo de tratamento que utiliza extratos de plantas contendo flavonoides em sua composição; (4) estudos com controle positivo e/ou negativo; sem restrição de idiomas. Estudos em humanos, estudos diferentes dos flavonoides, estudos que não apresentem o valor da dose testada, estudos com flavonoides em sua forma isolada, e estudos que usam flavonoides como controle foram excluídos.

#### **3.3 Procedimentos de análise**

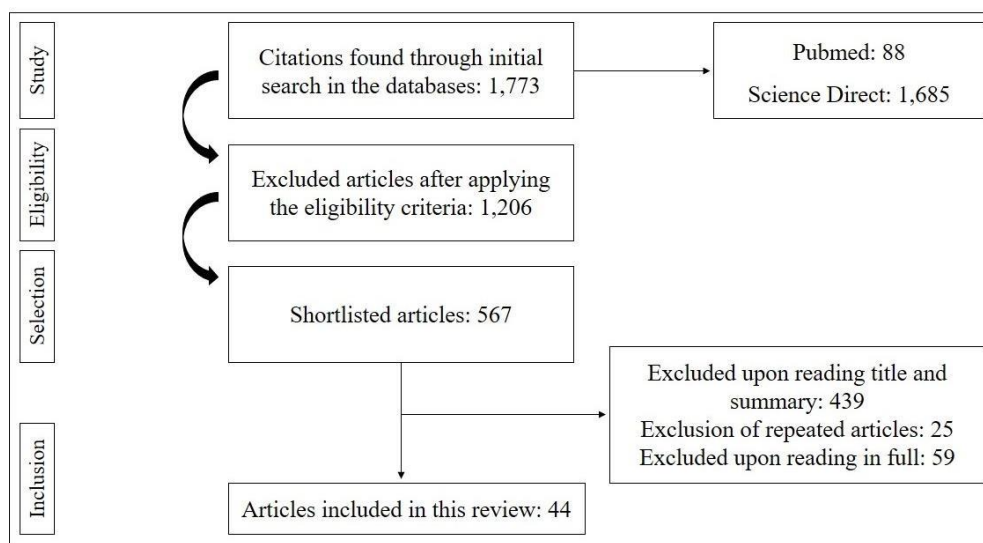
Para auxiliar na construção da amostra desta revisão, inicialmente foi utilizado um banco de dados, através da estratégia de busca mencionada anteriormente. Os estudos foram selecionados por dois revisores independentes. Na primeira triagem, foram avaliados títulos e resumos e foram excluídos os estudos considerados irrelevantes. Para cada manuscrito em potencial, os dois revisores realizaram a leitura completa dos artigos e os avaliaram baseados nos critérios de inclusão. Estudos duplicados entre as bases foram excluídos e os resultados foram comparados. Na presença de incongruência entre os dois examinadores, um terceiro revisor foi contatado.

## 4 RESULTADOS

A busca inicial nas bases de dados (com as estratégias apresentadas na **Tabela 1**) permitiu a identificação de 1.773 citações. Foram excluídos estudos de revisão, metanálises, enciclopédia, capítulos de livros, resumos, anais de congressos, editoriais/cartas e relatos de caso, restando 567 artigos, dos quais foi realizada uma seleção baseada em títulos e resumos para os critérios de inclusão mencionados acima. Nesta fase, permaneceram 128 artigos após a exclusão de 439 artigos. Após a retirada de 25 artigos repetidos, 103 permaneceram. Posteriormente, esses estudos foram lidos na íntegra e, por fim, foram selecionados 44 artigos, pois 59 artigos não atenderam a todos os critérios de inclusão e foram excluídos. O processo de seleção é explicado por meio de um fluxograma de pesquisa ilustrado na **Figura 1**.

Os estudos selecionados concentraram-se entre 2010 e 2020 e são considerados atuais.

**Figura 1** - Fluxograma da seleção de artigos para revisão sistemática.



Fonte: Autoria própria.

Houve variabilidade nas regiões de estudo para os artigos selecionados, sendo 37,5% dos artigos provenientes do continente asiático, 31,25% do continente americano (18,75% da América do Sul e 12,5% da América do Norte), 18,75% originados do continente africano e 12,5% do continente europeu.

Dentre os países asiáticos, a Coreia do Sul representou 11,25% das publicações, Índia e China 7,5%, Irã, Arábia Saudita e Taiwan 3,75%. Na América do Sul, o Brasil representou 15,78%, Argentina 1,97% e Chile 0,98%. Na América do Norte, o México representou 8,33%

e os EUA 4,17%. No continente africano, o Egito representou 9,37%, a Nigéria e a África do Sul 4,68%. No continente europeu, a Itália representou 9,37% e Portugal 3,12% das publicações.

As famílias de plantas utilizadas nos estudos identificados foram Anacardaceae (GARRO et al., 2015), Apiaceae (HAMAD et al., 2015), Asteraceae (EGAS et al., 2018; ESPINOSA-RIVERO; RENDÓN-HUERTA; ROMERO, 2015; LU et al., 2018), Berberidaceae (DAS et al., 2020), Burseraceae (HAMAD et al., 2015), Cannabaceae (ZENGIN et al., 2018), Celastraceae (MOTA DA SILVA et al., 2015), Cochlospermaceae (ARUNACHALAM et al., 2019), Ebenaceae (SARAVANAKUMAR et al., 2019), Euphorbiaceae (GOMEZ-CHANG et al., 2018; MINOZZO et al., 2016), Fabaceae (ADZU et al., 2015; ASHA et al., 2013; FAHMY et al., 2020; GOMEZ-CHANG et al., 2018; HAMAD et al., 2015), Hippocrateaceae (ESCOBEDO HINOJOSA et al., 2014), Hypericaceae (MOON; LEE; LEE, 2011), Lamiaceae (OLIVEIRA et al., 2015), Leguminosae (RIBEIRO et al., 2013), Lythraceae (MANAYI et al., 2013; MARCIAL et al., 2014; PALACIOS-ESPINOSA et al., 2014), Malpighiaceae (DE CÁSSIA DOS SANTOS et al., 2019; SANTOS et al., 2012), Malvaceae (GOMEZ-CHANG et al., 2018; LAWAL; OLORUNNIPA; ADENIYI, 2014), Meliaceae (CESA et al., 2019), Monimiaceae (PASTENE et al., 2014), Myristicaceae (ALMEIDA et al., 2019), Myrtaceae (HAMAD et al., 2015), Phyllanthaceae (OKELEYE; BESSONG; NDIP, 2011), Piperaceae (DA SILVA JUNIOR et al., 2016; HAMAD et al., 2015), Poaceae (IBRAHIM et al., 2018; KIM et al., 2018), Polygalaceae (KLEIN-JÚNIOR et al., 2013), Rosaceae (BISIGNANO et al., 2013; CARDOSO et al., 2018; PARK et al., 2016), Salicaceae (SPÓSITO et al., 2019), Solanaceae (MIRANDA et al., 2015; WANG et al., 2018), Theaceae (ANKOLEKAR et al., 2011), Vitaceae (BROWN; JIANG, 2013), Vochysiaceae (MAZZOLIN et al., 2010) e Zingiberaceae (HAMAD et al., 2015; MA et al., 2020). A família mais proeminente nesses estudos foi a Fabaceae.

Dentre os flavonoides encontrados nos extratos, os mais prevalentes foram a quercetina (ADZU et al., 2015; ANKOLEKAR et al., 2011; BORGES et al., 2020; DE CÁSSIA DOS SANTOS et al., 2019; EGAS et al., 2018; MA et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2015; SANTOS et al., 2012; WANG et al., 2018; ZENGIN et al., 2018), catequina (ADZU et al., 2015; ANKOLEKAR et al., 2011; DE CÁSSIA DOS SANTOS et al., 2019; HAMAD et al., 2015; PASTENE et al., 2014; SANTOS et al., 2012; ZENGIN et al., 2018), epicatequina (ANKOLEKAR et al., 2011; BISIGNANO et al., 2013; DE CÁSSIA DOS SANTOS et al., 2019; PASTENE et al., 2014; SANTOS et al., 2012; ZENGIN et al., 2018), rutina (ADZU et

al., 2015; ARUNACHALAM et al., 2019; GARRO et al., 2015; LU et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2015; ZENGIN et al., 2018), kaempferol (ARUNACHALAM et al., 2019; LU et al., 2018; MA et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2015; WANG et al., 2018), naringenina (BISIGNANO et al., 2013; LU et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2015; ZENGIN et al., 2018), naringina (LU et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2015; ZENGIN et al., 2018), luteolina (BORGES et al., 2020; FAHMY et al., 2020; LU et al., 2018), miricetina (ARUNACHALAM et al., 2019; LU et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2015), morina (ARUNACHALAM et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2015) e quercetina-3'-O- $\beta$ -D-galactopiranosídeo (MOON; LEE; LEE, 2011; SANTOS et al., 2012).

Os testes para determinação da atividade antimicrobiana incluíram a avaliação da concentração inibitória mínima (MIC) (ADZU et al., 2015; ALMEIDA et al., 2019; ARUNACHALAM et al., 2019; ASHA et al., 2013; BISIGNANO et al., 2013; BORGES et al., 2020; CARDOSO et al., 2018; CESA et al., 2019; ESCOBEDO HINOJOSA et al., 2014; EGAS et al., 2018; ESPINOSA-RIVERO et al., 2015; FAHMY et al., 2020; GARRO et al., 2015; GOMEZ-CHANG et al., 2018; HAMAD et al., 2015; IBRAHIM et al., 2018; KLEIN-JÚNIOR et al., 2013; LAWAL et al., 2014; MIRANDA et al., 2015; MOON et al., 2011; OKELEYE et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2015; PALACIOS-ESPINOSA et al., 2014; PARK et al., 2016; PASTENE et al., 2014; RIBEIRO et al., 2013; SANTOS et al., 2012; SANTOS et al., 2019; SARAVANAKUMAR et al., 2019; SILVA et al., 2015; SILVA JUNIOR et al., 2016; SPÓSITO et al., 2019; WANG et al., 2018; ZENGIN et al., 2018), concentração bactericida mínima (MBC) (BORGES et al., 2020; MIRANDA et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2015; RIBEIRO et al., 2013; ZENGIN et al., 2018), difusão em disco (BROWN; JIANG, 2013; DAS et al., 2020; LU et al., 2018; MANAYI et al., 2013; MINOZZO et al., 2016), difusão em ágar well (MAZZOLIN et al., 2010; OKELEYE; BESSONG; NDIP, 2011), difusão em ágar (ANKOLEKAR et al., 2011; MARCIAL et al., 2014), taxa de morte (OKELEYE; BESSONG; NDIP, 2011) e gastrite associada a *H. pylori* (HAG) em modelo *in vivo* (camundongos) (MA et al., 2020).

Dentre os estudos incluídos, 43 foram *in vitro* com cepas de *H. pylori* e um *in vivo* não clínico com camundongos Balb/c machos.

**Tabela 1** – Informações farmacobotânicas, extração e testes envolvendo atividade contra *H. pylori* de flavonoides contidos em espécies vegetais.

<b>Espécie</b>	<b>Família</b>	<b>Parte extraída</b>	<b>Flavonoides</b>	<b>Modelo de estudo</b>	<b>Avaliação farmacológica</b>	<b>País</b>	<b>Referências</b>
<i>Qualea parviflora</i>	Vochysiaceae	Casca	-	<i>In vitro</i>	Difusão em ágar well	Brasil	(MAZZOLIN et al., 2010)
<i>Camellia sinensis</i>	Theaceae	Folhas	Catequina; Epicatequina; Epigallocatequina; Quercetina	<i>In vitro</i>	Difusão em ágar	Estados Unidos	(ANKOLEKAR et al., 2011)
<i>Hypericum erectum</i>	Hypericaceae	Planta inteira	Quercetina-3'-O-β-D-galactopiranosídeo	<i>In vitro</i>	MIC	Coréia do Sul	(MOON; LEE; LEE, 2011)
<i>Bridelia micranta</i>	Phyllanthaceae	Caca do caule	-	<i>In vitro</i>	Difusão em ágar well, MIC, taxa de morte	África do Sul	(OKELEYE; BESSONG; NDIP, 2011)
<i>Byrsonima intermedia</i>	Malpighiaceae	Folhas	Catequina; Epicatequina; Quercetina; Quercetina-3-(2"-O-galloyl)-O-α-galactopiranosídeo;	<i>In vitro</i>	MIC	Brasil	(SANTOS et al., 2012)

			<p>Quercetina-3-O-(2''-O-galloyl)-<math>\alpha</math>-arabinopiranosídeo;</p> <p>Quercetina-3'-O-(2''-acetil)-<math>\beta</math>-D-glucopiranosídeo;</p> <p>Quercetin-3-O-<math>\alpha</math>-arabinopiranosídeo;</p> <p>Quercetina-3'-O-<math>\beta</math>-D-galactopiranosídeo;</p> <p>7,3'-di-O- metileriodictyol</p>				
<i>Glycyrrhiza Glabra</i>	Fabaceae	Raízes	Glabridina; Glabrol	<i>In vitro</i>	MIC	Índia	(ASHA et al., 2013)
<i>Amygdalus communis</i>	Rosaceae	Fruto	Epicatequina; Naringenina	<i>In vitro</i>	MIC	Itália	(BISIGNANO et al., 2013)
<i>Vitis rotundifolia</i>	Vitaceae	Fruto	-	<i>In vitro</i>	Difusão em disco	Estados Unidos	(BROWN; JIANG, 2013)
<i>Polygala cyparissias</i>	Polygalaceae	Planta inteira	-	<i>In vitro</i>	MIC	Brasil	(KLEIN-JÚNIOR et al., 2013)
<i>Lythrum salicaria</i>	Lythraceae	Folhas, flores caule	-	<i>In vitro</i>	Difusão em disco	Iran	(MANAYI et al., 2013)



<i>Caesalpinia pyramidalis</i>	Leguminosae	Casca interna	-	<i>In vitro</i>	MIC, MBC	Brasil	(RIBEIRO et al., 2013)
<i>Hippocratea celastroides</i>	Hippocrateaceae	Folhas, caule, e casca da raíz	-	<i>In vitro</i>	MIC	México	(ESCOBEDO HINOJOSA et al., 2014)
<i>Theobroma cacao</i>	Malvaceae	Sementes	-	<i>In vitro</i>	MIC	Nigéria	(LAWAL; OLORUNNIP A; ADENIYI, 2014)
<i>Lippia integrifolia</i>	Lythraceae	Folhas e flores	Salvagenina; 6-Hidroxiluteolina 7-hexosídeo; 6-Metoxiluteolina-hexosídeo; 6-Metilscutellareina 7-hexosídeo; B-ring-dimethoxylated Flavona-hexosídeo; Apigenina metoxilada-hexospídeo	<i>In vitro</i>	Difusão em ágar	Argentina	(MARCIAL et al., 2014)

<i>Cuphea aequipetala</i>	Lythraceae	Folhas e flores	-	<i>In vitro</i>	MIC	Brasil	(PALACIOS- ESPINOSA et al., 2014)
<i>Peumus boldus</i>	Monimiaceae	Folhas	Catequina; Epicatequina	<i>In vitro</i>	MIC	Chile	(PASTENE et al., 2014)
<i>Solanum cernuum</i>	Solanaceae	Folhas	Azelina; Quercitrina	<i>In vitro</i>	MIC, MBC	Brasil	(MIRANDA et al., 2015)
<i>Copaifera malmei</i>	Fabaceae	Folhas	Rutina; Catequina; Quercetina	<i>In vitro</i>	MIC	Brasil	(ADZU et al., 2015)
<i>Parthenium hysterophorus</i>	Asteraceae	Raízes	-	<i>In vitro</i>	MIC	México	(ESPINOSA- RIVERO; RENDÓN- HUERTA; ROMERO, 2015)
<i>Lithraea molleoides</i>	Anacardaceae	Folhas	Rutina	<i>In vitro</i>	MIC	Argentina	(GARRO et al., 2015)
<i>Syzygium aromaticum</i> ; <i>Piper nigrum</i> ; <i>Cuminum</i>	Myrtaceae; Piperaceae; Apiaceae; Lamiaceae;	Flores; Fruto; Sementes; Folhas; Casca do fruto;	Catequina	<i>In vitro</i>	MIC	Egito	(HAMAD et al., 2015)

<i>cyminum;</i> <i>Salvia</i> <i>officinalis;</i> <i>Punica</i> <i>granatum;</i> <i>Zingiber</i> <i>officinale;</i> <i>Commiphora</i> <i>myrrha;</i> <i>Glycyrrhiza</i> <i>glabra</i>	Punicaceae; Zingiberaceae; Burseraceae; Fabaceae	Raízes; Resina; Raízes					
<i>Maytenus</i> <i>robusta</i>	Celastraceae	Folhas	-	<i>In vitro</i>	MIC	Brasil	(MOTA DA SILVA et al., 2015)
<i>Leonotis</i> <i>nepetifolia</i>	Lamiaceae	Planta inteira	Kaempferol; Morina; Miricetina; Naringina; Naringenina; Quercetina; Rutina	<i>In vitro</i>	MIC, MBC	Brasil	(OLIVEIRA et al., 2015)
<i>Piper</i> <i>umbellatum</i>	Piperaceae	Folhas	-	<i>In vitro</i>	MIC	Brasil	(DA SILVA JUNIOR et al., 2016)

<i>Euphorbia umbellata</i>	Euphorbiaceae	Casca	-	<i>In vitro</i>	Difusão em disco	Brasil	(MINOZZO et al., 2016)
<i>Rosa hybrida</i>	Rosaceae	Flores	-	<i>In vitro</i>	MIC	Coréia	(PARK et al., 2016)
<i>Agrimonia eupatoria;</i> <i>Fragaria vesca</i>	Rosaceae	Folhas e caule; Flores e fruto	-	<i>In vitro</i>	MIC	Portugal	(CARDOSO et al., 2018)
<i>Heterotheca inuloides</i>	Asteraceae	Folhas, caule e flores	Quercetina; 7,3'-di-O-methylethiodictyol	<i>In vitro</i>	MIC	México	(EGAS et al., 2018)
<i>Anoda cristata;</i> <i>Cnidoscolus aconitifolius;</i> <i>Crotalaria pumila</i>	Malvaceae; Euphorbiaceae; Fabaceae	Folha	Acacetina; Diosmetina	<i>In vitro</i>	MIC	México	(GOMEZ-CHANG et al., 2018)
<i>Desmostachya bipinnata</i>	Poaceae	Folhas e flores	-	<i>In vitro</i>	MIC	Arábia Saudita	(IBRAHIM et al., 2018)
<i>Oryza sativa</i>	Poaceae	Grão	-	<i>In vitro</i>	Western blotting	Coréia do Sul	(KIM et al., 2018)

<i>Ixeris chinensis</i>	Asteraceae	Planta inteira	Kaempferol; Luteolina; Miricetin; Naringenina; Naringina; Rutina	<i>In vitro</i>	Difusão em disco	Taiwan	(LU et al., 2018)
<i>Physalis alkekengi</i>	Solanaceae	Folhas e flores	Kaempferol; Quercetina	<i>In vitro</i>	MIC	China	(WANG et al., 2018)
<i>Cannabis sativa</i>	Cannabaceae	Flores	Catequina; Epicatequina; Naringenina; Naringina; Quercetina; Rutina	<i>In vitro</i>	MIC, MBC	Itália	(ZENGIN et al., 2018)
<i>Cochlospermum regium</i>	Cochlospermaceae	Folhas	Kaempferol; Morina; Miricetin; Rutina	<i>In vitro</i>	MIC	Brasil	(ARUNACHA LAM et al., 2019)
<i>Azadirachta indica</i>	Meliaceae	Fruto e sementes	-	<i>In vitro</i>	MIC	Itália	(CESA et al., 2019)
<i>Virola elongata</i>	Myristicaceae	Caule	-	<i>In vitro</i>	MIC	Brasil	(ALMEIDA et al., 2019)
<i>Byrsonima intermedia</i>	Malpighiaceae	Folhas	Catequina; Epicatequina; Quercetina	<i>In vitro</i>	MIC	Brasil	(DE CÁSSIA DOS SANTOS et al., 2019)

<i>Diospyros virginiana</i>	Ebenaceae	Pedícelos	-	<i>In vitro</i>	MIC	Coréia do Sul	(SARAVANA KUMAR et al., 2019)
<i>Casearia sylvestris</i>	Salicaceae	Folhas	-	<i>In vitro</i>	MIC	Brasil	(SPÓSITO et al., 2019)
<i>Plectranthus barbatus</i>	Lamiaceae	Folhas	Luteolina; Quercetina	<i>In vitro</i>	MIC, MBC	Brasil	(BORGES et al., 2020)
<i>Berberis aristata</i>	Berberidaceae	Caule	-	<i>In vitro</i>	Difusão em disco	Índia	(DAS et al., 2020)
<i>Erythrina speciosa</i>	Fabaceae	Folhas	-	<i>In vitro</i>	MIC	Egito	(FAHMY et al., 2020)
<i>Alpinia Officinarum</i>	Zingiberaceae	Rhizomas	Apigenina; Galangina; Galangina-3-methylether; Kaempferol; Kaempferideo; Pinobaksina; Ponocembrina; Quercetina; Quercetina-3-methylether; Salvagenina	<i>In vivo</i>	HAG em modelo <i>in vivo</i>	China	(MA et al., 2020)

Fonte: Autoria própria.

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 Flavonoides

A utilização de produtos naturais, bem como variações sintéticas de suas estruturas ainda é a principal fonte de novas entidades químicas aprovadas como fármacos pelos órgãos regulamentadores federais. Apesar do grande avanço da química combinatória, a descoberta de fármacos pelas vias exclusivamente sintéticas não cumpre o papel de apresentar-se como fonte primária de inovação terapêutica. Os métodos *in silico* têm sido utilizados como ferramenta de otimização de substâncias identificadas primariamente na natureza, fazendo com que os compostos naturais ressurgam nas pesquisas como alternativa valiosa para suprir a necessidade, cada vez mais urgente, de fornecimento de novos compostos bioativos para a indústria farmacêutica (NEWMAN; CRAGG, 2020).

Patridge e colaboradores (PATRIDGE et al., 2016) afirmam que os produtos naturais e seus derivados representam mais de um terço de todas as recém descobertas entidades moleculares aprovadas pela FDA (Food and Drugs Administration), das quais 25% destas são de origem vegetal. Só da classe dos antitumorais, cerca de 64% das moléculas utilizadas atualmente no tratamento de doenças neoplásicas são de origem natural. Quando se trata dos antibacterianos, dos 126 fármacos descobertos entre 1981 e 2019, 78 (48%) são produtos naturais.

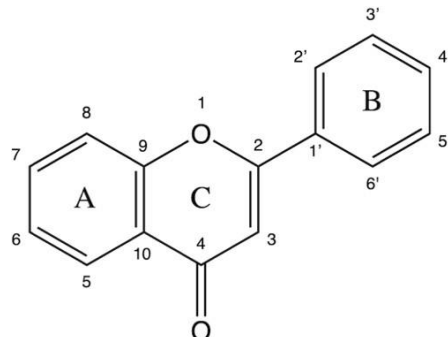
O potencial farmacológico das plantas medicinais se dá pela presença de estruturas químicas produzidas pelo metabolismo secundário vegetal, o qual apresenta variada biossíntese capaz de fornecer substâncias com arranjos complexos. Como desempenham funções especializadas intrínsecas no vegetal, essas estruturas favorecem a atividade em meio biológico e geralmente possuem regiões farmacofóricas, que dificilmente são criadas ou reproduzidas por meio de síntese orgânica (PEREIRA; CARDOSO, 2012).

Dentre as principais classes de metabólitos secundários de plantas com relevância farmacológica estão os flavonoides (WANG et al., 2019). Trata-se de compostos fenólicos que atuam nos vegetais como agentes adaptativos, desempenhando papel crucial na sobrevivência das espécies perante estresses ambientais e em resposta a invasões de micro-organismos. Essa função natural dos flavonoides explica o crescente interesse em estudar esses compostos na busca por novos fármacos com atividade antimicrobiana, principalmente devido à escassez de terapias eficazes para este fim no cenário clínico atual (BIHAREE et al., 2020).

De acordo com Zuanazzi e Montanha (ZUANAZZI; MONTANHA, 2007) os flavonoides representam um dos grupos fenólicos mais importantes e diversificados entre os metabólitos naturais. Sua ocorrência é frequentemente associada a coloração das plantas, podendo ser encontrados em flores, frutos, folhas, caules e sementes. A palavra “Flavonoide” deriva do Latin “Flavous” que significa amarelo claro, no entanto, a cor do flavonoide frequentemente varia de acordo com a espécie. O esqueleto básico dos flavonoides (**Figura 2**) apresenta estrutura tricíclica com 15 átomos de carbono, sendo um anel cromânico (A) fundido a um anel pinano (C) ligado a um anel aromático (B). Há diversas subcategorias dos flavonoides, as quais são determinadas de acordo com a posição em que o anel B se liga ao C, bem como as oxigenações dos anéis, podendo ainda apresentar conjugação com açúcares (BATRA; SHARMA, 2013; BIHAREE et al., 2020; ZUANAZZI; MONTANHA, 2007).

Os principais flavonoides encontrados nos extratos das espécies vegetais que possuem atividade frente à *H. pylori* estão descritos abaixo e suas estruturas são demonstradas na **Tabela 2**.

**Figura 2** – Esqueleto básico dos flavonoides.



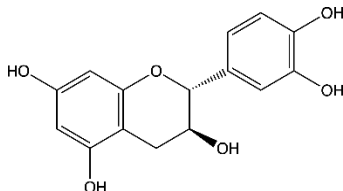
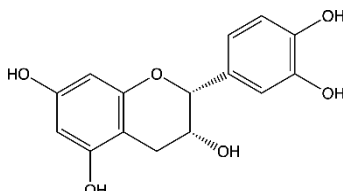
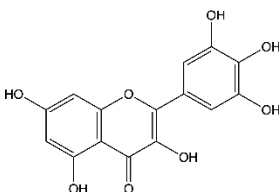
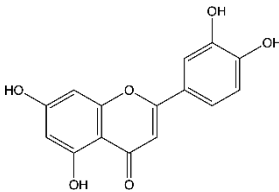
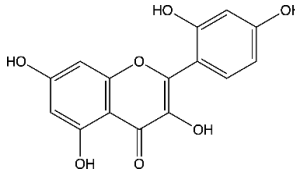
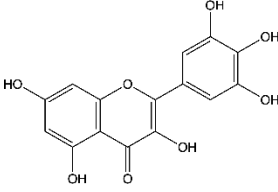
Fonte: Autoria própria.

**Tabela 2** – Principais flavonoides identificados nos artigos incluídos nesta revisão.

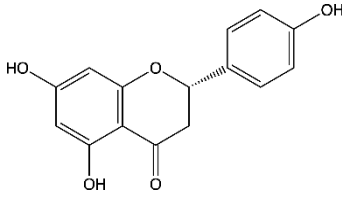
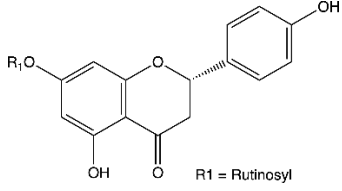
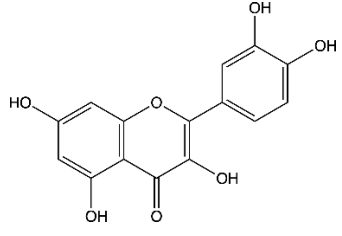
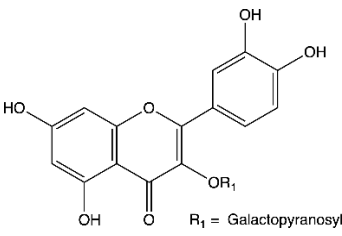
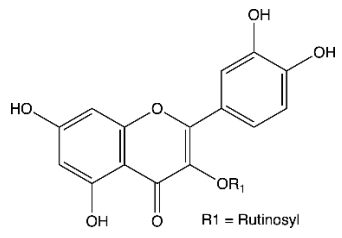
ID	NOME	ESTRUTURA	REFERÊNCIA
----	------	-----------	------------



---

01	Catequina		(ADZU et al., 2015; ANKOLEKAR et al., 2011; DE CÁSSIA DOS SANTOS et al., 2019; HAMAD et al., 2015; PASTENE et al., 2014; SANTOS et al., 2012; ZENGIN et al., 2018)
02	Epicatequina		(ANKOLEKAR et al., 2011; BISIGNANO et al., 2013; DE CÁSSIA DOS SANTOS et al., 2019; PASTENE et al., 2014; SANTOS et al., 2012; ZENGIN et al., 2018)
03	Kaempferol		(ARUNACHALAM et al., 2019; LU et al., 2018; MA et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2015; WANG et al., 2018)
04	Luteolina		(BORGES et al., 2020; FAHMY et al., 2020; LU et al., 2018)
05	Morina		(ARUNACHALAM et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2015)
06	Miricetina		(ARUNACHALAM et al., 2019; LU et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2015)

---

07	Naringenina		(BISIGNANO et al., 2013; LU et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2015; ZENGIN et al., 2018)
08	Naringina		(LU et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2015; ZENGIN et al., 2018)
09	Quercetina		(ADZU et al., 2015; ANKOLEKAR et al., 2011; BORGES et al., 2020; DE CÁSSIA DOS SANTOS et al., 2019; EGAS et al., 2018; MA et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2015; SANTOS et al., 2012; WANG et al., 2018; ZENGIN et al., 2018)
10	Hiperosídeo		(MOON; LEE; LEE, 2011; SANTOS et al., 2012)
11	Rutina		(ADZU et al., 2015; ARUNACHALAM et al., 2019; GARRO et al., 2015; LU et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2015; ZENGIN et al., 2018)

Fonte: Autoria própria.

### 5.1.1 Catequina e epicatequina

As catequinas, como a catequina e epicatequina, são flavonoides presentes em plantas, frutas (e.g. maçã, morango, kiwi), chá preto e verde, vinho tinto, cerveja, chocolate e cacau, por

exemplo (GRZESIK et al., 2018). O chá verde é conhecido por possuir uma grande concentração de catequinas (BOTTEN et al., 2015), cerca de 1 g/mL em um copo de chá (RAHARDIYAN, 2019). Aproximadamente 5-7% dessa concentração é de epicatequina (BRAICU et al., 2013).

A atividade antimicrobiana das catequinas está relacionada com a interação desses compostos com a parede celular e membrana interna das bactérias, bem como a produção de peróxido de hidrogênio. Um dos mecanismos de ação propostos para a ação antimicrobiana das catequinas está relacionada com a formação de complexos de alta massa molecular entre esses compostos e proteínas da superfície da parede celular bacteriana, o que leva a interrupção do trânsito de substratos entre meio intra e extracelular, inibindo a atividade celular bacteriana (NAKAYAMA et al., 2013).

Estudos relatam atividade antimicrobiana das catequinas frente a bactérias gram-positivas e gram-negativas, como *Escherichia coli* (*E. coli*), bactéria gram-negativa como a *H. pylori* (BERNAL-MERCADO et al., 2018), *H. pylori* (DÍAZ-GÓMEZ et al., 2013), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (MARTINS et al., 2011; SINSINWAR; VADIVEL, 2020) e *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*) (FATHIMA; RAO, 2016).

### 5.1.2 Caempferol

O caempferol é um flavonol natural presente em muitas plantas comestíveis (e. g. brócolis, repolho, feijão, tomate e morango) e em plantas usadas na medicina tradicional (e.g. *Ginkgo biloba*, *Moringa oleifera*) (SALDANHA et al., 2019). Esse composto e seus glicosídeos apresentam diversas atividades, como antioxidante, anti-inflamatória, antidiabética, anticâncer, cardioprotetora, antiosteoporótica, ansiolítica, estrogênica/antiestrogênica, analgésica, antialérgica e antimicrobiana (MBAVENG; HAMM; KUETE, 2014; SHIELDS, 2017).

Essa atividade antimicrobiana pode estar relacionada com a capacidade do caempferol formar complexos com a parede celular bacteriana, o que ocasiona a inibição do crescimento microbiano (TATSIMO et al., 2012). Ming et al. (2017) relatou a atividade do caempferol frente a formação de biofilme de *S. aureus*, onde esse composto inibe a formação do biofilme na etapa inicial de adesão. Essa inibição ocorre, provavelmente, pela inibição de enzimas responsáveis pelo início da formação do biofilme, além de promover supressão da expressão de genes de algumas proteínas de superfície envolvidas na adesão.

Além de *S. aureus*, o caempferol e seus glicosídeos têm atividade relatada frente a *H. pylori* (ESCANDÓN et al., 2016), *E. coli* (WU et al., 2013), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (TATSIMO et al., 2012), *Vibrio parahaemolyticus* (*V. parahaemolyticus*), *Bacillus cereus* (*B. cereus*), *Bacillus licheniformis* (*B. licheniformis*) (SIVASOTHY et al., 2013) e *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) (DEL VALLE et al., 2016).

### 5.1.3 Luteolina

Luteolina é uma flavona naturalmente encontra na sua forma glicosilada em muitas espécies vegetais comestíveis (e.g. cenoura, pimenta, hortelã-pimenta e orégano) (OMAR, 2017). Algumas atividades farmacológicas são atribuídas a luteolina, como antioxidante, anti-inflamatória, neuroprotetiva, anticâncer, antidiabética e antimicrobiana (DONG et al., 2017; SHUKLA et al., 2019).

Um dos mecanismos de ação antimicrobiana da luteolina foi descrito por Shen et al. (2014) frente à *E. coli* uropatogênica (UPEC). A luteolina reduz a adesão da UPEC em células do epitélio urinário por redução da expressão de genes de proteínas das fímbrias desse micro-organismo, como as adesinas. A redução da expressão desses genes e o aumento da hidrofobicidade da superfície bacteriana também causada pela luteolina inibe a formação de biofilme, o que contribui com o tratamento de infecções causadas pela UPEC.

Outros estudos também descrevem atividades da luteolina contra *H. pylori* (TRAN TRUNG et al., 2020), *S. aureus* (DAE-KI JOUNG, YOUNG-SEOB LEE, SIN-HEE HAN, SANG-WON LEE, SEON-WOO CHA, SU-HYUN MUN, RYONG KONG, OK-HWA KANG, HO-JUN SONG, DONG-WON SHIN<sup>4</sup>, 2016; LIU et al., 2020; QIU et al., 2011), *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) (QIAN et al., 2020), *P. aeruginosa*, *B. cereus* e *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) (RASHED et al., 2014).

### 5.1.4 Morina

A morina é uma flavona presente em muitas frutas e plantas das famílias Moraceae e Myrtaceae, como a *Maclura pomifera*, *Maclura tinctoria*, *Psidium guajava* e *Morus alba* (BALIGA et al., 2019; MBAVENG; HAMM; KUETE, 2014; SHIVASHANKARA et al., 2015). São as atribuídas a esse flavonoide as atividades antioxidante, anti-inflamatória,

antidiabética, antialérgica, antitumoral, anti-hipertensiva, antiuricêmica, antiviral e antimicrobiana (AL-NUMAIR et al., 2014; CASELLI et al., 2016).

A atividade antimicrobiana da morina frente a *L. monocytogenes* pode ser explicada por dois mecanismos, como demonstrado por Sivaranjani et al. (2016). O primeiro mecanismo é a redução da formação de biofilme pela redução da motilidade microbiana e inibição da adesão, comprometendo as interações célula-superfície e célula-célula. O segundo mecanismo se trata da interrupção da secreção de citolisinas, como a listeriolisina-O, que reduz a patogenicidade da *Listeria monocytogenes* nas células epiteliais e macrófagos.

Estudos relatam também atividade da morina contra *S. aureus* (AMIN et al., 2015), *B. cereus*, *Salmonella enteritidis* (*S. enteritidis*) (ARIMA; DANNO, 2002), *E. coli* (KOPACZ; WOZNICKA; GRUSZECKA, 2016) e *H. pylori* (TOMBOLA et al., 2003).

#### 5.1.5 Miricetina

Miricetina é uma flavona encontrada em muitas frutas, vegetais, chás, frutos silvestres e também no vinho tinto (OMAR, 2017). São atribuídas várias atividades biológicas a essa flavona, como hipoglicêmica (EDDOUKS et al., 2014), anti-inflamatória (SHUKLA et al., 2018), anticarcinogênica, antiviral (DORMÁN et al., 2016) e antimicrobiana (PUUPPONEN-PIMIÄ; NOHYNEK; MEIER, 2001).

Grenier et al. (2015) descreveu em seu estudo o mecanismo de ação antimicrobiano da miricetina frente a *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), agente envolvido na periodontite. Esse composto atua reduzindo a expressão de genes que codificam fatores de virulência importantes na colonização bacteriana, além de reduzir a expressão de proteases que atuam na inativação das defesas do hospedeiro, destruição tecidual e aquisição de nutrientes.

Foram descritas também atividades da miricetina contra *E. coli* (PUUPPONEN-PIMIÄ; NOHYNEK; MEIER, 2001), *S. aureus*, *Proteus vulgaris* (*P. vulgaris*) (MORI et al., 1987) e *H. pylori* (TRAN TRUNG et al., 2020).

#### 5.1.6 Naringenina e naringina

A flavonona naringenina e seu glicosídeo (naringina) estão presentes com abundância em frutas cítricas, como a toranja e a laranja, principalmente nas cascas (JADEJA; DEVKAR, 2013). As atividades antioxidante, antidiabética (SRINIVASAN; VINOTHKUMAR;

MURALI, 2019), anti-inflamatória (SHUKLA et al., 2019), hipolipêmica, anti-hipertensiva, antifibrótica (CASAS-GRAJALES; MURIEL, 2017) e antimicrobiana (CÉLIZ; DAZ; AUDISIO, 2011) são atribuídas a esses dois compostos.

A atividade antimicrobiana da naringenina e naringina contra *Salmonella enteritidis* foi investigada por Yin, Gyles e Gong (2012), que relataram o sinergismo desses componentes do suco de toranja com o pH ácido gerado pelo próprio suco. Essa combinação de fatores gera uma redução da adesão da *S. enteritidis*, provavelmente pela inibição do mecanismo de reposta de tolerância ao ácido da bactéria, que reduz a proteção contra fatores externos e a virulência.

Outros estudos relatam a atividade da naringenina e naringina frente a *E. coli*, *P. aeruginosa* (ADAMCZAK; OŻAROWSKI; KARPIŃSKI, 2019), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Klebsiella pneumonia* (*K. pneumoniae*), *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. faecalis* (ÖZÇELIK; KARTAL; ORHAN, 2011) e *H. pylori* (TRAN TRUNG et al., 2020).

### 5.1.7 Quercetina

A quercetina é um bioflavonoide obtido de várias fontes vegetais (e.g. maçã, cebola, frutas cítricas e verduras) (HORWITZ, 2018; SHANKAR; ANTONY; ANTO, 2015) e possui várias atividades biológicas, como antioxidante, anti-inflamatória, anticâncer (AY et al., 2016), antiviral (SATHYA; DEVI, 2017) e antimicrobiana (JAISINGHANI, 2017).

Prováveis mecanismos de ação antimicrobiano da quercetina foram descritos por Adeyemi et al. (ADEYEMI et al., 2020) em *S. aureus* e *E. coli*. A quercetina tem a capacidade de iniciar a peroxidação da membrana lipídica externa em bactérias gram-negativas, como a *E. coli*, comprometendo a integridade da barreira celular bacteriana, levando a lise. Em bactérias gram-positivas, tais como o *S. aureus*, a capacidade da quercetina de causar um estresse está relacionado com a ativação da via da quinurenina, um produto de degradação do L-triptofano. Essa via causa a depleção das reservas desse aminoácido, que acarreta redução do crescimento bacteriano.

Estudos também relatam atividade da quercetina frente a *P. aeruginosa*, *P. vulgaris* (JAISINGHANI, 2017), *P. mirabilis*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *B. subtilis* (ÖZÇELIK; KARTAL; ORHAN, 2011) e *H. pylori* (BROWN; JIANG, 2013).

### 5.1.8 Hiperosídeo e Rutina

Hiperosídeo (quercetina-3'-O- $\beta$ -D-galactopiranosídeo) e rutina (quercetina-3-O-rutinosídeo) são glicosídeos da quercetina encontrados em vegetais, frutas cítricas e frutas vermelhas. São atribuídas a esses dois glicosídeos várias atividades, como anti-inflamatória, antitrombótica, antidiabética, hepatoprotetora, antioxidante, antialérgica, antitumoral, antiagregante plaquetária, anti-hipertensiva, antiespasmódica, antiprotozoária e antimicrobiana (PATEL; PATEL, 2019; SHUKLA et al., 2018).

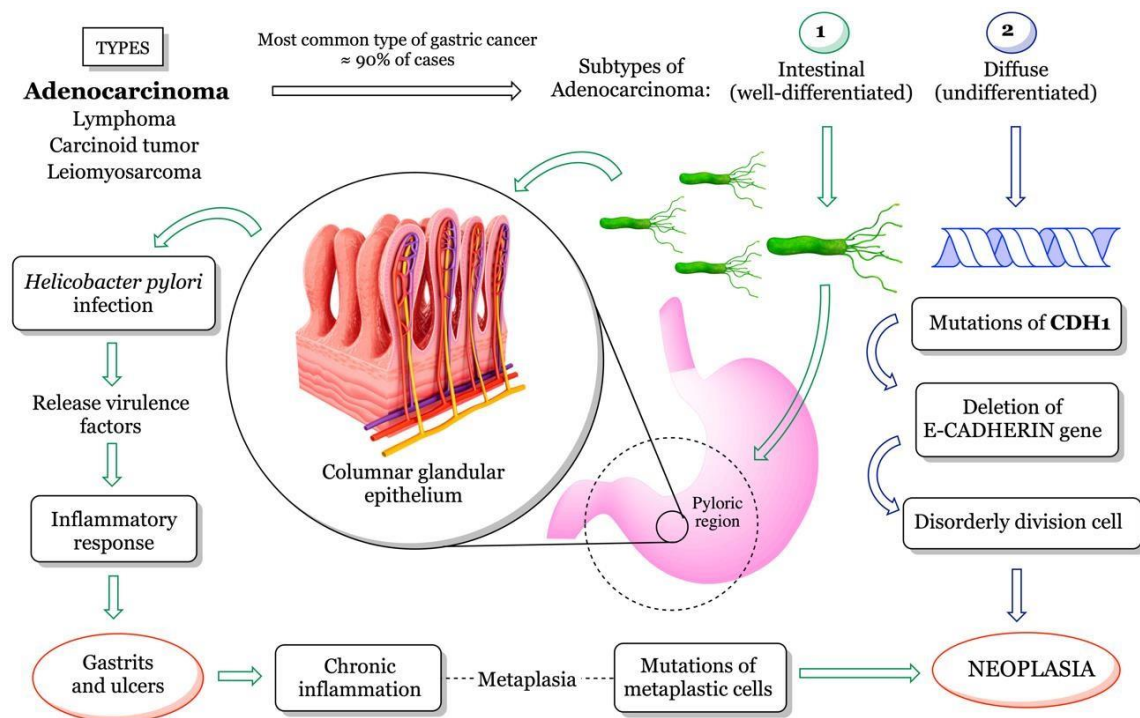
A rutina possui a capacidade de inibir a formação de biofilme em *E. coli* e *S. aureus*, como descrito por Al-Shabib et al. (2017). O provável mecanismo dessa atividade está relacionado com a redução da produção de exopolissacarídeos gerada pela rutina. Essas moléculas são responsáveis pela maior resistência dos biofilmes frente a antimicrobianos quando comparado com as culturas planctônicas, além de proteger o biofilme com a formação de múltiplas camadas em sua superfície que auxilia na adesão.

Foram descritas também atividades do hiperosídeo e da rutina contra *P. aeruginosa* (ADAMCZAK; OŻAROWSKI; KARPIŃSKI, 2019; SUN et al., 2017), *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) (VAQUERO; ALBERTO; DE NADRA, 2007), *E. faecalis* (JESUS et al., 2018), *Actinomyces viscosus* (*A. viscosus*), *Actinomyces naeslundii* (*A. naeslundii*) (GUTIÉRREZ-VENEGAS et al., 2019), *S. pyogenes* (VAN DER WATT; PRETORIUS, 2001) e *H. pylori* (JEONG, 2009).

## 5.2 Possível mecanismo de ação dos flavonoides contra a *H. pylori*

Definida como um carcinogéno do grupo I desde 1994 pela Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer, a *H. pylori* representa cerca de 5% da carga total de todos os cânceres mundialmente (MOSS, 2017; WHO, 1994). Esta bactéria possui uma enzima urease que é capaz de converter a ureia presente no ácido gástrico em amônia, elevando o pH estomacal e permitindo assim sua colonização. Sua permanência silenciosa propicia um quadro de inflamação crônica, resultando no aparecimento de gastrites e úlceras que podem levar à perfuração gástrica. Desta forma, o tecido epitelial passa a sofrer metaplasia, as células metaplásicas iniciam o processo de divisão desordenada, que sofre mutação gênica e culmina na formação de um tecido neoplásico maligno (**Figura 3**) (LADEIRA; SALVADORI; RODRIGUES, 2003; MINOZZO et al., 2016).

**Figura 3** – Vias inflamatórias do câncer gástrico.

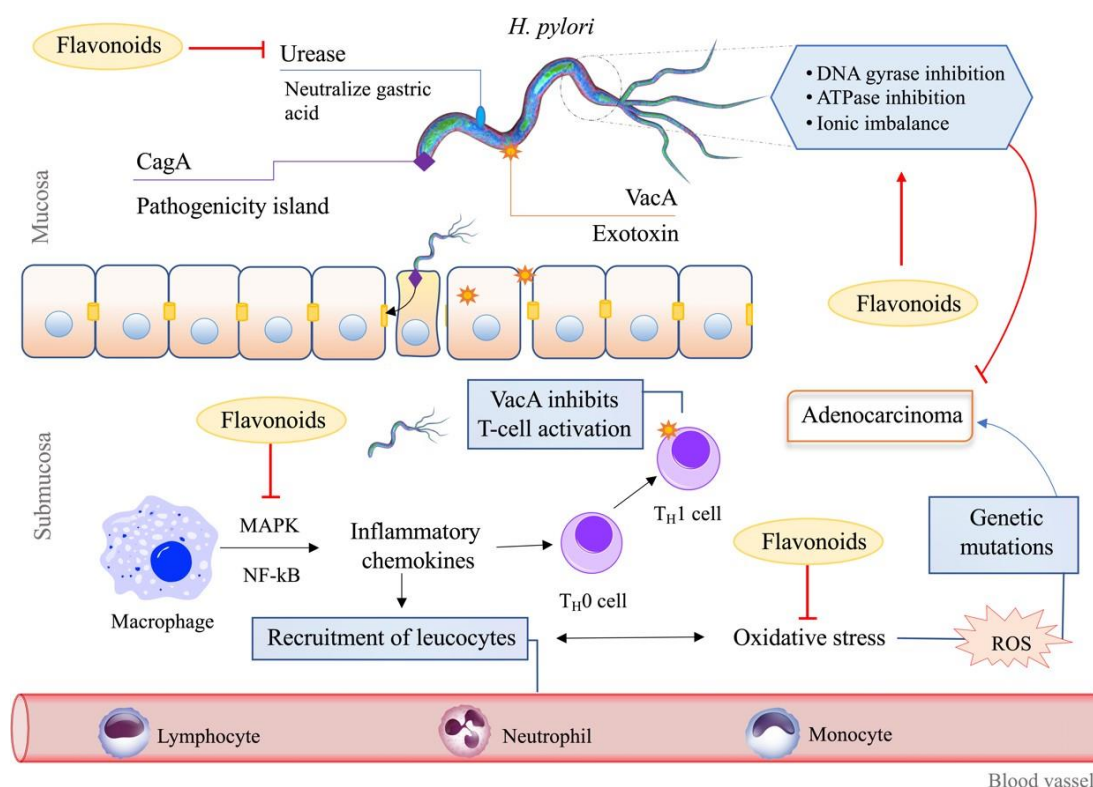


Fonte: Autoria própria.

Neste sentido, a busca por novas terapias anti-*H. pylori* impulsionou a exploração no campo das plantas terapêuticas. Diversos estudos foram realizados e atualmente muitos produtos naturais possuem mecanismos de ação anti-*H. pylori* comprovados, onde nestes estão inclusos a inibição da urease, dano ao DNA, inibição da síntese de proteínas e efeitos anti-inflamatórios. Além destes, existem efeitos anti-*H. pylori* proveniente de algumas enzimas como dihidrofolato redutase e mieloperoxidase N- acetiltransferase (**Figura 4**) (BAKER, 2020).

**Figure 4** – Mecanismos de ação dos flavonoides frente a bactéria *H. pylori*.





Fonte: Autoria própria.

A enzima urease é considerada um potente fator de virulência da bactéria e compreende 6% do total de proteínas sintetizadas, representando grande investimento energético motivado pela sua ação essencial como fator de colonização. Sua inibição dificultaria a sobrevivência da *H. pylori* no ambiente gástrico, que se tornaria hostil caracterizado por alta acidez (LADEIRA; SALVADORI; RODRIGUES, 2003). Experimentos *in vitro* de Egas et al. (2018) demonstraram que o flavonoide quercetina presente no extrato de *Heterotheca inuloides* possui alta inibição da enzima ( $IC_{50} = 132,4 \mu\text{g/mL}$ ). Ainda, estudos complementares *in silico* de *docking* molecular identificaram que a quercetina interage com o sítio catalítico formando ligações iônicas com o cátion zinco. As ligações iônicas estão entre os tipos de ligações mais fortes, causando alta inibição da atividade enzimática. Pastene et al. (2014) ao avaliar o potencial inibitório de catequina e epicatequina provenientes no extrato de *Peumus boldus* contra a urease, obteve um  $IC_{50}$  de 66 e 112  $\mu\text{g GAE/mL}$ , respectivamente. Devido aos seus tamanhos e alta polaridade, dificilmente poderiam entrar e inibir o pool citoplasmático da urease, o que se sugere que estas neutralizam apenas o reservatório mais externo de urease e podem agir de maneira preventiva em vez de terapêutica.

Nos estudos de ASHA et al. (2013) o glabridin e glabrol presentes no extrato de *Glycyrrhiza glabra* (GutGard<sup>®</sup>) foram capazes de inibir a dihidrofolato redutase (DHFR). A

DHFR consiste em uma enzima ubíqua presente em todas as células eucarióticas e procarióticas, e desempenha um papel fundamental na síntese de timidina uma vez que catalisa a redução de 7,8-dihidrofolato a 5,6,7,8-tetrahidrofolato, utilizando o NADPH como cofator. Esta reação é uma etapa essencial na biossíntese das bases nucleotídicas do DNA e, portanto, desempenham um papel essencial na sobrevivência de bactérias como a *Helicobacter pylori* no corpo humano. É interessante notar que, além da atividade anti-*H. pylori*, GutGard® também possui propriedades antiinflamatórias (CHANDRASEKARAN et al., 2011) e antioxidantes (MUKHERJEE et al., 2010).

Borges e colaboradores (2020) testaram pela primeira vez o potencial anti-*H.pylori* do extrato de *Plectranthus barbatus* que continha o flavonoide luteolina, e sua fração acetato de etila (EAF) apresentou na dose sub-inibitória (128 µg/mL) alterações morfológicas semelhantes às encontradas no grupo de dose sub-inibitória da amoxicilina (0,25 µg/mL). As células filamentosas encontradas, bem como a produção de saliências indicam uma possível ação na parede celular bacteriana. As micrografias dos grupos tratados com EAF e amoxicilina também apresentaram filimentação pronunciada. Esses dados sugerem uma possível ação sobre as PBPs (Penicillin-Binding Proteins), que estão envolvidas no processo de septação das células, destacando-se a PBP de 63 kDa (PBP63). Além disso, a produção de saliências e bolhas também foi observada, sugerindo possível ação sobre outras PBPs envolvidas na formação da parede do peptidoglicano.

Ao avaliar o acúmulo intracelular de quercetina proveniente de *Vitis rotundifolia*, Brown et al. (2013) observaram um comportamento possivelmente intercalado na região hidrofóbica das bicamadas lipídicas do envelope celular, passivamente difundida através da membrana celular para o citosol. Esta pode ser de uma interação com proteínas da membrana celular ou importação ativa para o citosol, levando ao desequilíbrio metabólico, seguido de morte celular.

Ankolekar et al. (2011) observaram que os flavonoides catequina, epicatequina, epigallocatequina e quercetina presentes nos chás branco, verde, oolong, e preto são capazes de extinguir elétrons da cadeia de transporte ao longo da membrana e atuam como antimicrobianos interrompendo a fosforilação oxidativa ou inibindo o efluxo de prótons ligado à desidrogenase, interferindo desta forma no fluxo de elétrons no nível de citocromos. No entanto, compostos fenólicos solúveis simples que não apresentem um grande grau hidrofóbico, podem não ser eficazes na fosforilação oxidativa por causa da camada externa de lipopolissacarídeo da *H. pylori*, que cria um microambiente hidrofóbico ao longo da superfície bacteriana. Também é considerado que fenólicos solúveis podem interromper a H<sup>+</sup>-adenosina trifosfatase necessária

para a síntese de trifosfato de adenosina, causando hiperacidificação via doação de prótons no plasma membranar ou pela via citosólica intracelular. Outra explicação é que a hidrofobicidade parcial de polifenóis em chás mais fermentados podem se prender à parede celular, permitindo assim que eles se empilhem. O stacking, por sua vez, causaria desestabilização da membrana e levar à ruptura da membrana ou inibição do transporte. Esses mecanismos podem funcionar sinergicamente: isto é, um efeito perturbador e desestabilizador dos polifenóis pode tornar mais fácil para os fenólicos solúveis simples exercerem suas hiperacidificação.

Nos estudos de Ma et al. (2020) foi possível identificar no extrato de *Alpinia Officinarum* os flavonoides apigenina, galangina, éter galangina-3-metílico, caempferol, caempferol, pinobanksina, pinocembrina, quercetina, quercetina-3-metiléter e salvagenina. Tais metabólitos foram atribuídos a atividade anti-*H. pylori* pela inibição da síntese da citocina pró-inflamatória interleucina-8 pela via MAPK, cujo gene mostra um aumento significativo na expressão em todo o genoma de células epiteliais gástricas após infecção por *H. pylori*. Esta diminuição resultaria na diminuição da inflamação e adesão da bactéria ao epitélio.

Por fim, Marcial e colaboradores (2014) avaliaram o extrato de *Lippia integrifolia*, onde foi possível isolar os flavonoides salvagenina, 6-Hidroxiluteolina 7-hexosídeo, 6-Metoxi Luteolina-hexosídeo, 6-Metil Scutellarein 7-hexosídeo, Flavona-hexosídeo dimetoxilado de anel B e apigenina-hexosídeo metoxilado. Este exibiu forte capacidade antioxidante *in vitro* e inibiu a adesão da *Helicobacter pylori* às células do estômago em até 40%, enquanto uma fração solúvel em etanol apresentou taxas de inibição de até 60%. A decocção aumentou a viabilidade celular da linhagem celular de adenocarcinoma gástrico (AGS) significativamente a > 10 µg/mL, enquanto a taxa de proliferação não foi influenciada. Ainda, a secreção de IL-8 induzida por *Helicobacter pylori* foi significativamente reduzida pela coincubação das células AGS com os extratos.

## 6 RELEVÂNCIA DO ESTUDO

O estudo reflete a potencialidade dos extratos flavonólicos com atividade antibacteriana frente *H. pylori* como tratamento preventivo ao câncer gástrico. Os estudos citados fornecem embasamento para estudos mais aprofundados envolvendo a finalidade designada, criando a possibilidade para o desenvolvimento de mais estudos *in vivo* que conduzam aos ensaios clínicos e ao desenvolvimento da forma farmacêutica mais apropriada para administração.

Nessa perspectiva, a utilização de medicamentos fitoterápicos apresenta-se como uma alternativa viável, segura e mais acessível à população. De acordo com a literatura, a busca e interesse por fitoterápicos pela população têm aumentado, o que é associado a esses fatores e a um crescente interesse pela melhoria das condições de vida (LOPES, 2018; RIBEIRO, 2019).

A obtenção minuciosa desse medicamento garante esses requisitos, tanto devido aos estudos realizados com comprovação de atividade biológica e baixa toxicidade, bem como pela padronização do extrato e processos de controle de qualidade rigorosos, de modo que a porcentagem de metabólitos secundários seja mantida de acordo com o padrão (LOPES, 2018).

Dessa forma, atualmente o uso de produtos fitoterápicos é usualmente administrado de forma complementar em doenças agudas, crônicas e em cuidados preventivos. A exemplo do GutGard<sup>®</sup>, previamente citado por Asha et al. (2013), que é atualmente utilizado no auxílio ao controle da indigestão, azia e manejo da infecção por *H. pylori*, numa dosagem de 150 mg/dia (REMEDIES, 2020).

Assim, almeja-se a geração de um impacto futuro, científico e social, ao fundamentar e difundir dados científicos relevantes e confiáveis que impulsionam o emprego de extratos contendo compostos flavonólicos para erradicação da bactéria *H. pylori*, como uma estratégia terapêutica curativa e preventiva.

## 7 LIMITAÇÕES

Os estudos previamente identificados são escassos sobre o uso dos flavonoides isolados, o que exigiu modificação para uma busca mais abrangente, que incluísse estudos que utilizassem extratos. Observou-se também que, apesar do número significativo de estudos incluídos nesta revisão, poucos fazem menção ao mecanismo de ação dos flavonoides sobre a bactéria *H. pylori*. Além disso, um número reduzido de artigos apresentou a identificação dos flavonoides, assim como não identificou o valor da dose relacionada à atividade. Outrossim, apenas um estudo *in vivo* foi incluído nesta revisão, o que limita a compreensão da efetividade da ação do flavonoide no organismo.

## 8 CONCLUSÃO

Atualmente não existe uma terapia única para erradicação da *H. pylori*, pois esta consiste em uma associação de um medicamento antiulcerogênico associado a dois antibióticos cujas taxas de erradicação chegam a 70-85%. Sendo assim, os dados apresentados nesta revisão demonstram a importância dos estudos com produtos naturais, mais especificamente envolvendo os extratos de plantas ricos em flavonoides como potencial anti-*H.pylori*, pois estes se mostraram como fontes promissoras na ação antimicrobiana frente a bactéria, apresentando diferentes mecanismos de ação na sua erradicação.

## REFERÊNCIAS

- ADAMCZAK, A.; OŻAROWSKI, M.; KARPIŃSKI, T. M. Antibacterial Activity of Some Flavonoids and Organic Acids Widely Distributed in Plants. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 1, p. 109, 2019.
- ADEYEMI, O. S. et al. Quercetin caused redox homeostasis imbalance and activated the kynurenine pathway (Running title: Quercetin caused oxidative stress). **Biology**, v. 9, n. 8, p. 1–9, 2020.
- ADZU, B. et al. Evaluation of the safety, gastroprotective activity and mechanism of action of standardised leaves infusion extract of *Copaifera malmei* Harms. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 175, p. 378–389, 2015.
- AHMAD, A. et al. Therapeutic potential of flavonoids and their mechanism of action against microbial and viral infections-A review. **Food Research International**, v. 77, p. 221–235, 2015.
- AL-NUMAIR, K. S. et al. Morin, a flavonoid, on lipid peroxidation and antioxidant status in experimental myocardial ischemic rats. **African journal of traditional, complementary, and alternative medicines : AJTCAM / African Networks on Ethnomedicines**, v. 11, n. 3, p. 14–20, 2014.
- AL-SHABIB, N. A. et al. Rutin inhibits mono and multi-species biofilm formation by foodborne drug resistant *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. **Food Control**, v. 79, p. 325–332, 2017.
- ALBINO, S. L. et al. Bioprospecting of Nitrogenous Heterocyclic Scaffolds with Potential Action for Neglected Parasitosis: A Review. **Current pharmaceutical design**, 2020.
- ALEKSIĆ, M. M.; KAPETANOVIĆ, V. An overview of the optical and electrochemical methods for detection of DNA - Drug interactions. **Acta Chimica Slovenica**, v. 61, n. 3, p. 555–573, 2014.
- ALMEIDA, G. V. B. DE et al. Chemical characterization and evaluation of gastric antiulcer properties of the hydroethanolic extract of the stem bark of *Virola elongata* (Benth.) Warb. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 231, p. 113–124, 2019.
- AMIEVA, M.; PEEK, R. M. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. **Gastroenterology**, v. 150, n. 1, p. 64–78, 2016.
- AMIN, M. U. et al. Antibiotic additive and synergistic action of rutin, morin and quercetin against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, n. 1, p. 1–12, 2015.
- ANKOLEKAR, C. et al. Inhibitory potential of tea polyphenolics and influence of extraction

time against helicobacter pylori and lack of inhibition of beneficial lactic acid bacteria. **Journal of Medicinal Food**, v. 14, n. 11, p. 1321–1329, 2011.

ARIMA, H.; DANNO, G. I. Isolation of antimicrobial compounds from guava (*psidium guajava* l.) and their structural elucidation. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 66, n. 8, p. 1727–1730, 2002.

ARUNACHALAM, K. et al. *Cochlospermum regium* (Mart. ex Schrank) Pilg.: Evaluation of chemical profile, gastroprotective activity and mechanism of action of hydroethanolic extract of its xylopodium in acute and chronic experimental models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 233, n. 2367, p. 101–114, 2019.

ASHA, M. K. et al. In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of a flavonoid rich extract of *Glycyrrhiza glabra* and its probable mechanisms of action. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 145, n. 2, p. 581–586, 2013.

AY, M. et al. Muhammet Ay, Adhithiya Charli, Huajun Jin, Vellareddy Anantharam, Arthi Kanthasamy and Anumantha G. Kanthasamy. p. 447–452, 2016.

BABIAKA, S. B. et al. Antioxidant potential of flavonoid glycosides from *Manniophyton fulvum* Müll. (Euphorbiaceae): Identification and molecular modeling. **Scientific African**, v. 8, p. e00423, 2020.

BAILLY, C. Molecular and cellular basis of the anticancer activity of the prenylated flavonoid icaritin in hepatocellular carcinoma. **Chemico-Biological Interactions**, v. 325, p. 109124, 2020.

BAKER, D. A. Plants against *Helicobacter pylori* to combat resistance: An ethnopharmacological review. **Biotechnology Reports**, v. 26, p. e00470, 2020.

BALIGA, M. S. et al. Phytochemicals in the Prevention of Ethanol-Induced Hepatotoxicity: A Revisit. **Dietary Interventions in Liver Disease: Foods, Nutrients, and Dietary Supplements**, p. 79–89, 2019.

BATRA, P.; SHARMA, A. K. Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future perspectives. **3 Biotech**, v. 3, n. 6, p. 439–459, 2013.

BERNAL-MERCADO, A. T. et al. Comparison of single and combined use of catechin, protocatechuic, and vanillic acids as antioxidant and antibacterial agents against uropathogenic *Escherichia coli* at planktonic and biofilm levels. **Molecules**, v. 23, n. 11, 2018.

BIHAREE, A. et al. Antimicrobial flavonoids as a potential substitute for overcoming antimicrobial resistance. **Fitoterapia**, v. 146, 2020.

BISIGNANO, C. et al. Antibacterial activities of almond skins on *cagA*-positive and-negative clinical isolates of *Helicobacter pylori*. **BMC Microbiology**, v. 13, n. 1, 2013.



- BORGES, A. S. et al. Plectranthus barbatus Andrews as anti-Helicobacter pylori agent with activity against adenocarcinoma gastric cells. **Industrial Crops and Products**, v. 146, n. February, p. 112207, 2020.
- BOTTEN, D. et al. Structural Properties of Green Tea Catechins. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 119, n. 40, p. 12860–12867, 2015.
- BRAICU, C. et al. The relationship between the structure and biological actions of green tea catechins. **Food Chemistry**, v. 141, n. 3, p. 3282–3289, 2013.
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.
- BROWN, J. C.; JIANG, X. Activities of muscadine grape skin and polyphenolic constituents against Helicobacter pylori. **Journal of Applied Microbiology**, v. 114, n. 4, p. 982–991, 2013.
- CALIXTO, J. B. The role of natural products in modern drug discovery. **Anais da Academia Brasileira de Ciencias**, v. 91, p. 1–7, 2019.
- CARDOSO, O. et al. Anti-Helicobacter pylori potential of Agrimonia eupatoria L. and Fragaria vesca. **Journal of Functional Foods**, v. 44, n. March, p. 299–303, 2018.
- CASAS-GRAJALES, S.; MURIEL, P. The Liver, Oxidative Stress, and Antioxidants. **Liver Pathophysiology: Therapies and Antioxidants**, n. 2012, p. 583–604, 2017.
- CASELLI, A. et al. Morin: A Promising Natural Drug. **Current Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 8, p. 774–791, 2016.
- CÉLIZ, G.; DAZ, M.; AUDISIO, M. C. Antibacterial activity of naringin derivatives against pathogenic strains. **Journal of Applied Microbiology**, v. 111, n. 3, p. 731–738, 2011.
- CESA, S. et al. Phytochemical analyses and pharmacological screening of Neem oil. **South African Journal of Botany**, v. 120, n. xxxx, p. 331–337, 2019.
- CHANDRASEKARAN, C. V. et al. Dual inhibitory effect of Glycyrrhiza glabra (GutGard™) on COX and LOX products. *Phytomedicine*, v. 18, n. 4, p. 278–284, 2011.
- CHIBA, T. et al. Mechanism for gastric cancer development by Helicobacter pylori infection. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 23, n. 8 PART1, p. 1175–1181, 2008.
- CHUAH, S. K. et al. A new look at anti-Helicobacter pylori therapy. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 35, p. 3971–3975, 2011.

CUI, Y. et al. SUZ12 depletion suppresses the proliferation of gastric cancer cells. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 31, n. 6, p. 778–784, 2013.

CUSHNIE, T. P. T.; LAMB, A. J. Antimicrobial activity of flavonoids. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 26, n. 5, p. 343–356, 2005.

DA SILVA JUNIOR, I. F. et al. Piper umbellatum L.: A medicinal plant with gastric-ulcer protective and ulcer healing effects in experimental rodent models. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 192, p. 123–131, 2016.

DAE-KI JOUNG, YOUNG-SEOB LEE, SIN-HEE HAN, SANG-WON LEE, SEON-WOO CHA, SU-HYUN MUN, RYONG KONG, OK-HWA KANG, HO-JUN SONG, DONG-WON SHIN<sup>4</sup>, D.-Y. K. Potentiating activity of luteolin on membrane permeabilizing agent and ATPase inhibitor against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 9, n. 4, p. 390–394, 2016.

DAS, S. et al. Isolation, characterization of Berberine from *Berberis aristata* DC for eradication of resistant *Helicobacter pylori*. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 26, n. January, p. 101622, 2020.

DE CÁSSIA DOS SANTOS, R. et al. *Byrsonima intermedia* A. Juss partitions promote gastroprotection against peptic ulcers and improve healing through antioxidant and anti-inflammatory activities. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 111, n. June 2018, p. 1112–1123, 2019.

DE MARTEL, C.; FORMAN, D.; PLUMMER, M. Gastric Cancer. *Epidemiology and Risk Factors*. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 42, n. 2, p. 219–240, 2013.

DEL VALLE, P. et al. Antimicrobial activity of kaempferol and resveratrol in binary combinations with parabens or propyl gallate against *Enterococcus faecalis*. **Food Control**, v. 61, p. 213–220, 2016.

DÍAZ-GÓMEZ, R. et al. Comparative antibacterial effect of gallic acid and catechin against *Helicobacter pylori*. **LWT - Food Science and Technology**, v. 54, n. 2, p. 331–335, 2013.

DÍAZ, P. et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. JAN, p. 1–10, 2018.

DING, S. Z.; GOLDBERG, J. B.; HATAKEYAMA, M. *Helicobacter pylori* infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. **Future Oncology**, v. 6, n. 5, p. 851–862, 2010.

DONG, H. et al. Enhanced antioxidant activity, antibacterial activity and hypoglycemic effect of luteolin by complexation with manganese(II) and its inhibition kinetics on xanthine oxidase. **RSC Advances**, v. 7, n. 84, p. 53385–53395, 2017.

DORMÁN, G. et al. Target identification and polypharmacology of nutraceuticals.

**Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity**, p. 263–286, 2016.

EDDOUKS, M. et al. Insulin resistance as a target of some plant-derived phytochemicals. **Studies in Natural Products Chemistry**, v. 43, p. 351–373, 2014.

EGAS, V. et al. Anti-Helicobacter pylori metabolites from Heterotheca inuloides (Mexican arnica). **Fitoterapia**, v. 127, n. March, p. 314–321, 2018.

ESCANDÓN, R. A. et al. Antibacterial effect of kaempferol and (–)-epicatechin on Helicobacter pylori. **European Food Research and Technology**, v. 242, n. 9, p. 1495–1502, 2016.

ESCOBEDO HINOJOSA, W. I. et al. Anti-Helicobacter pylori, gastroprotective, anti-inflammatory, and cytotoxic activities of methanolic extracts of five different populations of Hippocratea celastroides collected in Mexico. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, n. 2, p. 1156–1163, 2014.

ESPINOSA-RIVERO, J.; RENDÓN-HUERTA, E.; ROMERO, I. Inhibition of Helicobacter pylori growth and its colonization factors by Parthenium hysterophorus extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 174, p. 253–260, 2015.

FAHMY, N. M. et al. Gastroprotective effects of Erythrina speciosa (Fabaceae) leaves cultivated in Egypt against ethanol-induced gastric ulcer in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 248, p. 112297, 2020.

FATHIMA, A.; RAO, J. R. Selective toxicity of Catechin—a natural flavonoid towards bacteria. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 100, n. 14, p. 6395–6402, 2016.

FERREIRA, T. S. et al. Fitoterapia: Introdução a sua história, uso e aplicação. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 2, p. 290–298, 2014.

GARRO, M. F. et al. Gastroprotective effects and antimicrobial activity of Lithraea molleoides and isolated compounds against Helicobacter pylori. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 176, p. 469–474, 2015.

GE, L. et al. Novel flavonoids from Lonicera japonica flower buds and validation of their anti-hepatoma and hepatoprotective activity in vitro studies. **Industrial Crops and Products**, v. 125, p. 114–122, 2018.

GODERSKA, K.; AGUDO PENA, S.; ALARCON, T. Helicobacter pylori treatment: antibiotics or probiotics. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 102, n. 1, p. 1–7, 2018.

GOMEZ-CHANG, E. et al. Anti-helicobacter pylori potential of three edible plants known as quelites in Mexico. **Journal of Medicinal Food**, v. 21, n. 11, p. 1150–1157, 2018.

GRENIER, D. et al. Dual action of myricetin on *Porphyromonas gingivalis* and the inflammatory response of host cells: A promising therapeutic molecule for periodontal diseases. **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, p. 1–15, 2015.

GRZESIK, M. et al. Antioxidant properties of catechins: Comparison with other antioxidants. **Food Chemistry**, v. 241, n. August 2017, p. 480–492, 2018.

GUTIÉRREZ-VENEGAS, G. et al. Effect of flavonoids on antimicrobial activity of microorganisms present in dental plaque. **Heliyon**, v. 5, n. 12, 2019.

HAMAD, G. M. et al. Advanced trends in controlling *Helicobacter pylori* infections using functional and therapeutically supplements in baby milk. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 12, p. 8156–8163, 2015.

HOOI, J. K. Y. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. **Gastroenterology**, v. 153, n. 2, p. 420–429, 2017.

HORWITZ, R. J. The Allergic PATienT. In: Test. [s.l.: s.n.]. v. 3p. 261–274.

HUANG, R. et al. Antioxidant and pancreatic lipase inhibitory effects of flavonoids from different citrus peel extracts: An in vitro study. **Food Chemistry**, v. 326, n. April, p. 126785, 2020.

IBRAHIM, N. H. et al. In – Vitro activity of *Desmostachya bipinnata* (L.) Stapf successive extracts against *Helicobacter pylori* clinical isolates. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 26, n. 4, p. 535–540, 2018.

IMRAN, M. et al. Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 112, n. September 2018, 2019.

JADEJA, R. N.; DEVKAR, R. V. Polyphenols and Flavonoids in Controlling Non-Alcoholic Steatohepatitis. **Polyphenols in Human Health and Disease**, v. 1, p. 615–623, 2013.

JAISINGHANI, R. N. Antibacterial properties of quercetin. **Microbiology Research**, v. 8, n. 1, 2017.

JEONG, C. S. Evaluation for protective effect of rutin, a natural flavonoid, against Hcl/ethanol-induced gastric lesions. **Biomolecules and Therapeutics**, v. 17, n. 2, p. 199–204, 2009.

JESUS, R. S. et al. In vitro antimicrobial and antimycobacterial activity and HPLC–DAD screening of phenolics from *Chenopodium ambrosioides* L. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 49, n. 2, p. 296–302, 2018.

JI, H. F.; LI, X. J.; ZHANG, H. Y. Natural products and drug discovery: Can thousands of years of ancient medical knowledge lead us to new and powerful drug combinations in the

fight against cancer and dementia? **EMBO Reports**, v. 10, n. 3, p. 194–200, 2009.

JOSEPH SAHAYARAYAN, J. et al. Effect of Different *Agrobacterium rhizogenes* Strains for in-vitro Hairy Root Induction, Total Phenolic, Flavonoids Contents, Antibacterial and Antioxidant Activity of (*Cucumis Anguria* L.). **Saudi Journal of Biological Sciences**, 2020.

JUCÁ, M. M. et al. Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. **Natural Product Research**, v. 34, n. 5, p. 692–705, 2020.

KALISPERATI, P. et al. Inflammation, DNA damage, *Helicobacter pylori* and gastric tumorigenesis. **Frontiers in Genetics**, v. 8, n. FEB, p. 1–8, 2017.

KIM, S. H. et al. Regulatory Effects of Black Rice Extract on *Helicobacter pylori* Infection-Induced Apoptosis. [s.l: s.n.]. v. 62

KLEIN-JÚNIOR, L. C. et al. Role of gastric mucus secretion, oxinitregeric system and sulfhydryl groups on the gastroprotection elicited by *Polygala cyparissias* (Polygalaceae) in mice. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 65, n. 5, p. 767–776, 2013.

KOPACZ, M.; WOZNICKA, E.; GRUSZECKA, J. Antibacterial activity of morin and its complexes with La (III), Gd (III) and Lu (III). **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v. 62, n. November 2004, p. 65–67, 2016.

KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. **The Scientific World Journal**, v. 2013, p. 162750, 2013.

LADEIRA, M. S. P.; SALVADORI, D. M. F.; RODRIGUES, M. A. M. Biopatologia do *Helicobacter pylori*. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 4, p. 335–342, 2003.

LAHLOU, M. The Success of Natural Products in Drug Discovery. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 04, n. 03, p. 17–31, 2013.

LAMB, A.; CHEN, L. F. Role of the *Helicobacter pylori*-Induced inflammatory response in the development of gastric cancer. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 114, n. 3, p. 491–497, 2013.

LAURÉN, P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. an Attempt At a Histo-Clinical Classification. **Acta pathologica et microbiologica Scandinavica**, v. 64, p. 31–49, 1965.

LAWAL, T. O.; OLORUNNIPA, T. A.; ADENIYI, B. A. Susceptibility testing and bactericidal activities of *Theobroma cacao* Linn. (cocoa) on *Helicobacter pylori* in an in vitro study. **Journal of Herbal Medicine**, v. 4, n. 4, p. 201–207, 2014.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-

analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, 2009.

LIN, T. F.; HSU, P. I. Second-line rescue treatment of *Helicobacter pylori* infection: Where are we now? **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 40, p. 4548–4553, 2018.

LIU, C. et al. Pithecellobium clypearia extract enriched in gallic acid and luteolin has antibacterial activity against MRSA and reduces resistance to erythromycin, ceftriaxone sodium and levofloxacin. **Journal of Applied Microbiology**, v. 129, n. 4, p. 848–859, 2020.

LOPES, J. R. L. J. M. S. J. E. C. B. C. M. C. Phytotherapy: yesterday, today, and forever? v. 64, n. 9, p. 765–768, 2018.

LORDICK, F. et al. Unmet needs and challenges in gastric cancer: The way forward. **Cancer Treatment Reviews**, v. 40, n. 6, p. 692–700, 2014.

LU, M. C. et al. Anti-*Helicobacter pylori* effect of various extracts of *Ixeris chinensis* on inflammatory markers in human gastric epithelial AGS cells. **Journal of Herbal Medicine**, v. 11, p. 60–70, 2018.

MA, J. et al. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer (Review). **Oncology Letters**, v. 11, n. 5, p. 2959–2964, 2016.

MA, Q. et al. Structural characterization, neuroprotective and hepatoprotective activities of flavonoids from the bulbs of *Heleocharis dulcis*. **Bioorganic Chemistry**, v. 96, 2020.

MA, X. et al. Anti-*Helicobacter pylori*-associated gastritis effect of the ethyl acetate extract of *Alpinia officinarum* Hance through MAPK signaling pathway. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 260, p. 113100, 2020.

MALEKI, S. J.; CRESPO, J. F.; CABANILLAS, B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. **Food Chemistry**, v. 299, n. July, 2019.

MANAYI, A. et al. Biological activity and microscopic characterization of *Lythrum salicaria* L. DARU, **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 21, n. 1, p. 1–7, 2013.

MARCIAL, G. et al. Gastroprotection as an example: Antiadhesion against *Helicobacter pylori*, anti-inflammatory and antioxidant activities of aqueous extracts from the aerial parts of *Lippia integrifolia* Hieron. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, n. 2, p. 1125–1133, 2014.

MARTINS, A. et al. Antibacterial properties of compounds isolated from *Carpobrotus edulis*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 37, n. 5, p. 438–444, 2011.

MAZZOLIN, L. P. et al. *Qualea parviflora* Mart.: An integrative study to validate the gastroprotective, antidiarrheal, antihemorrhagic and mutagenic action. **Journal of**

**Ethnopharmacology**, v. 127, n. 2, p. 508–514, 2010.

MBAVENG, A. T.; HAMM, R.; KUETE, V. Harmful and Protective Effects of Terpenoids from African Medicinal Plants. [s.l: s.n.].

MCCOLL, K. E. L. Helicobacter pylori infection. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 17, p. 1597–1604, 2010.

MING, D. et al. Kaempferol inhibits the primary attachment phase of biofilm formation in Staphylococcus aureus. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, n. NOV, p. 1–11, 2017.

MINOZZO, B. R. et al. Anti-ulcer mechanisms of polyphenols extract of Euphorbia umbellata (Pax) Bruyns (Euphorbiaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 191, p. 29–40, 2016.

MIRANDA, M. A. et al. Author ' s Accepted Manuscript. **Journal of Ethnopharmacology**, 2015.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, 2009.

MOON, H. I.; LEE, Y. C.; LEE, J. H. Phenol glycosides with in vitro anti-helicobacter pylori activity from hypericum erectum Thunb. **Phytotherapy Research**, v. 25, n. 9, p. 1389–1391, 2011.

MORI, A. et al. Antibacterial activity and mode of action of plant flavonoids against Proteus vulgaris and Staphylococcus aureus. **Phytochemistry**, v. 26, n. 8, p. 2231–2234, 1987.

MOSS, S. F. The Clinical Evidence Linking Helicobacter pylori to Gastric Cancer. **Cmgh**, v. 3, n. 2, p. 183–191, 2017.

MOTA DA SILVA, L. et al. Evidence of gastric ulcer healing activity of Maytenus robusta Reissek: In vitro and in vivo studies. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 175, p. 75–85, 2015.

MUKHERJEE, M. et al. Anti-ulcer and antioxidant activity of GutGard™. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 48, n. 3, p. 269–274, 2010.

NAKAYAMA, M. et al. A study of the antibacterial mechanism of catechins: Isolation and identification of Escherichia coli cell surface proteins that interact with epigallocatechin gallate. **Food Control**, v. 33, n. 2, p. 433–439, 2013.

NARDONE, G. 16 Role of Helicobacter pylori in Gastric Cancer. In: Handbook of Immunohistochemistry and in Situ Hybridization of Human Carcinomas. [s.l: s.n.]. v. 4p. 205–220.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770–803, 2020.

OKELEYE, B. I.; BESSONG, P. O.; NDIP, R. N. Preliminary phytochemical screening and in vitro anti-helicobacter pylori activity of extracts of the stem bark of *bridelia micrantha* (Hochst., Baill., Euphorbiaceae). **Molecules**, v. 16, n. 8, p. 6193–6205, 2011.

OLIVEIRA, D. M. et al. Antibacterial mode of action of the hydroethanolic extract of *Leonotis nepetifolia* (L.) R. Br. involves bacterial membrane perturbations. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 172, p. 356–363, 2015.

OMAR, S. H. Biophenols: Impacts and Prospects in Anti-Alzheimer Drug Discovery. [s.l: s.n.].

ÖZÇELİK, B.; KARTAL, M.; ORHAN, I. Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids. **Pharmaceutical Biology**, v. 49, n. 4, p. 396–402, 2011.

PALACIOS-ESPINOSA, J. F. et al. Evidence of the anti-*Helicobacter pylori*, gastroprotective and anti-inflammatory activities of *Cuphea aequipetala* infusion. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 151, n. 2, p. 990–998, 2014.

PARK, D. et al. Antimicrobial activities of ethanol and butanol fractions of white rose petal extract. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 76, p. 57–62, 2016.

PASTENE, E. et al. Catechin-based Procyanidins from *peumus boldus* mol. aqueous extract inhibit *helicobacter pylori* urease and adherence to adenocarcinoma gastric cells. **Phytotherapy Research**, v. 28, n. 11, p. 1637–1645, 2014.

PATEL, K.; PATEL, D. K. The Beneficial Role of Rutin, A Naturally Occurring Flavonoid in Health Promotion and Disease Prevention: A Systematic Review and Update. **Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases**, p. 457–479, 2019.

PATRIDGE, E. et al. An analysis of FDA-approved drugs: Natural products and their derivatives. **Drug Discovery Today**, v. 21, n. 2, p. 204–207, 2016.

PEEK, R. M. Orchestration of aberrant epithelial signaling by *Helicobacter pylori* CagA. Science's STKE : signal transduction knowledge environment, v. 2005, n. 277, p. 277–280, 2005.

PEREIRA, R. J.; CARDOSO, M. DAS G. Metabólitos secundários e hipertireodismo. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**, v. 3, n. 1, p. 146–152, 2012.

PLUMMER, M. et al. Global burden of gastric cancer attributable to *pylori*. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 2, p. 487–490, 2015.



- PLUMMER, M. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. **The Lancet Global Health**, v. 4, n. 9, p. e609–e616, 2016.
- POLK, D. B.; PEEK, R. M. Helicobacter pylori: Gastric cancer and beyond. **Nature Reviews Cancer**, v. 10, n. 6, p. 403–414, 2010.
- PUUPPONEN-PIMIÄ, R.; NOHYNEK, L.; MEIER, C. Antimicrobial properties of phenolic compounds from berries. **Journal of Applied Microbiology**, v. 90, n. 4, p. 494–507, 2001.
- QIAN, W. et al. Antimicrobial mechanism of luteolin against Staphylococcus aureus and Listeria monocytogenes and its antibiofilm properties. **Microbial Pathogenesis**, v. 142, n. December 2019, 2020.
- QIU, J. et al. Impact of luteolin on the production of alpha-toxin by Staphylococcus aureus. **Letters in Applied Microbiology**, v. 53, n. 2, p. 238–243, 2011.
- RAHARDIYAN, D. Antibacterial potential of catechin of tea (Camellia sinensis) and its applications. **Food Research**, v. 3, n. 1, p. 1–6, 2019.
- RASHED, K. et al. Antibacterial and antifungal activities of methanol extract and phenolic compounds from Diospyros virginiana L. **Industrial Crops and Products**, v. 59, p. 210–215, 2014.
- REMEDIES, N. GutGard: innovative, clinically researched, bioactive for gut health.
- RIBEIRO, A. R. S. et al. Gastroprotective activity of the ethanol extract from the inner bark of Caesalpinia pyramidalis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 147, n. 2, p. 383–388, 2013.
- RIBEIRO, L. H. L. Análise dos programas de plantas medicinais e fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) sob a perspectiva territorial. **Ciencia & saude coletiva**, v. 24, n. 5, p. 1733–1742, 2019.
- ROVIELLO, G. et al. Apatinib: A novel receptor tyrosine kinase inhibitor for the treatment of gastric cancer. **Cancer Letters**, v. 372, n. 2, p. 187–191, 2016.
- RUSSO, M. et al. Roles of flavonoids against coronavirus infection. **Chemico-Biological Interactions**, v. 328, p. 109211, 2020.
- SALDANHA, E. et al. Polyphenols in the Prevention of Ulcerative Colitis: A Revisit. **Dietary Interventions in Gastrointestinal Diseases: Foods, Nutrients, and Dietary Supplements**, v. 2, p. 277–287, 2019.
- SANTOS, R. C. et al. Byrsonima intermedia A. Juss.: Gastric and duodenal anti-ulcer, antimicrobial and antidiarrheal effects in experimental rodent models. **Journal of**

**Ethnopharmacology**, v. 140, n. 2, p. 203–212, 2012.

SARAVANAKUMAR, K. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* through the inhibition of urease and peptide deformylase: Computational and biological studies. **Microbial Pathogenesis**, v. 128, n. January, p. 236–244, 2019.

SATHYA, S.; DEVI, K. P. The use of polyphenols for the treatment of alzheimer's disease. **Role of the Mediterranean Diet in the Brain and Neurodegenerative Diseases**, p. 239–252, 2017.

SCHAALAN, M.; MOHAMED, W.; FATHY, S. MiRNA-200c, MiRNA-139 and lncRNA H19; new predictors of treatment response in H-pylori- induced gastric ulcer or progression to gastric cancer. **Microbial Pathogenesis**, v. 149, p. 104442, 2020.

SEPULVEDA, A. R. *Helicobacter*, Inflammation, and Gastric Cancer. **Current Pathobiology Reports**, v. 1, n. 1, p. 9–18, 2013.

SHANKAR, G. M.; ANTONY, J.; ANTO, R. J. Quercetin and Tryptanthrin. Two Broad Spectrum Anticancer Agents for Future Chemotherapeutic Interventions. **Enzymes**, v. 37, p. 43–72, 2015.

SHEN, X. FEI et al. Luteolin decreases the attachment, invasion and cytotoxicity of UPEC in bladder epithelial cells and inhibits UPEC biofilm formation. **Food and Chemical Toxicology**, v. 72, p. 204–211, 2014.

SHIELDS, M. Chemotherapeutics. p. 295–313, 2017.

SHIVASHANKARA, A. R. et al. Can Phytochemicals be Effective in Preventing Ethanol-Induced Hepatotoxicity in the Geriatric Population? An Evidence-Based Revisit. **Foods and Dietary Supplements in the Prevention and Treatment of Disease in Older Adults**, p. 163–170, 2015.

SHUKLA, R. et al. Role of Flavonoids in Management of Inflammatory Disorders. **Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases**, p. 293–322, 2019.

SHUKLA, T. et al. Biomedical applications of microemulsion through dermal and transdermal route. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 108, n. August, p. 1477–1494, 2018.

SINSINWAR, S.; VADIVEL, V. Catechin isolated from cashew nut shell exhibits antibacterial activity against clinical isolates of MRSA through ROS-mediated oxidative stress. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, n. 19, p. 8279–8297, 2020.

SIVARANJANI, M. et al. Morin inhibits biofilm production and reduces the virulence of *Listeria monocytogenes* — An in vitro and in vivo approach. **International Journal of Food Microbiology**, v. 237, p. 73–82, 2016.

SIVASOTHY, Y. et al. Antioxidant and antibacterial activities of flavonoids and curcuminoids from *Zingiber spectabile* Griff. **Food Control**, v. 30, n. 2, p. 714–720, 2013.

SMYTH, E. C. et al. Gastric cancer. *The Lancet*, v. 396, n. 10251, p. 635–648, 2020.

SPÓSITO, L. et al. In vitro and in vivo anti-*Helicobacter pylori* activity of *Casearia sylvestris* leaf derivatives. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 233, n. December 2018, p. 1–12, 2019.

SRINIVASAN, S.; VINOCHKUMAR, V.; MURALI, R. Antidiabetic Efficacy of Citrus Fruits With Special Allusion to Flavone Glycosides. **Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes**, p. 335–346, 2019.

SUN, Y. et al. Hyperoside inhibits biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa*. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 14, n. 2, p. 1647–1652, 2017.

TATSIMO, S. J. N. et al. Antimicrobial and antioxidant activity of kaempferol rhamnoside derivatives from *Bryophyllum pinnatum*. **BMC Research Notes**, v. 5, p. 1–6, 2012.

THRIFT, A. P.; EL-SERAG, H. B. Burden of Gastric Cancer. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, n. 3, p. 534–542, 2020.

TIAN, C. et al. Extraction technology, component analysis, antioxidant, antibacterial, analgesic and anti-inflammatory activities of flavonoids fraction from *Tribulus terrestris* L. leaves. **Heliyon**, v. 5, n. 8, p. e02234, 2019.

TOMBOLA, F. et al. Plant polyphenols inhibit VacA, a toxin secreted by the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. **FEBS Letters**, v. 543, n. 1–3, p. 184–189, 2003.

TRAN TRUNG, H. et al. Growth-Inhibiting, Bactericidal, Antibiofilm, and Urease Inhibitory Activities of *Hibiscus rosa sinensis* L. Flower Constituents toward Antibiotic Sensitive- And Resistant-Strains of *Helicobacter pylori*. **ACS Omega**, 2020.

TROJAN-RODRIGUES, M. et al. Plants used as antidiabetics in popular medicine in Rio Grande do Sul, southern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, n. 1, p. 155–163, 2012.

TSUKAMOTO, T.; TATEMATSU, M. Role of *Helicobacter pylori* in gastric neoplasia. **Current Infectious Disease Reports**, v. 16, n. 5, p. 1–6, 2014.

VALENZUELA, M. A. et al. *Helicobacter pylori* -induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 45, p. 12742–12756, 2015.

VAN DER WATT, E.; PRETORIUS, J. C. Purification and identification of active antibacterial components in *Carpobrotus edulis* L. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 76, n.

1, p. 87–91, 2001.

VAQUERO, M. J. R.; ALBERTO, M. R.; DE NADRA, M. C. M. Antibacterial effect of phenolic compounds from different wines. **Food Control**, v. 18, n. 2, p. 93–101, 2007.

WANG, F. et al. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. **Cancer Letters**, v. 345, n. 2, p. 196–202, 2014.

WANG, S. et al. The Structure and Function of Major Plant Metabolite Modifications. **Molecular Plant**, v. 12, n. 7, p. 899–919, 2019.

WANG, Y. et al. Anti-ulcer and anti-Helicobacter pylori potentials of the ethyl acetate fraction of *Physalis alkekengi* L. var. *franchetii* (Solanaceae) in rodent. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 211, n. July 2017, p. 197–206, 2018.

WEI, R. et al. Isolation and characterization of flavonoid derivatives with anti-prostate cancer and hepatoprotective activities from the flowers of *Hosta plantaginea* (Lam.) Aschers. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 253, 2020.

WHO. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. [s.l.: s.n.].

WROBLEWSKI, L. E.; PEEK, R. M. Helicobacter pylori in Gastric Carcinogenesis. Mechanisms. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 42, n. 2, p. 285–298, 2013.

WU, B. L. et al. Flavonoids from the seeds of *Oroxylum indicum* and their anti-inflammatory and cytotoxic activities. **Phytochemistry Letters**, v. 32, n. April, p. 66–69, 2019.

WU, T. et al. Structure-activity relationship of flavonoids on their anti- *Escherichia coli* activity and inhibition of DNA gyrase. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 34, p. 8185–8190, 2013.

XIE, Y. et al. Antibacterial Activities of Flavonoids: Structure-Activity Relationship and Mechanism. **Current Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 1, p. 132–149, 2014.

YAMAOKA, Y. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori virulence factors. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 7, n. 11, p. 629–641, 2010.

YAMAOKA, Y. Pathogenesis of helicobacter pylori-related gastroduodenal diseases from molecular epidemiological studies. **Gastroenterology Research and Practice**, 2012.

YIN, X.; GYLES, C. L.; GONG, J. Grapefruit juice and its constituents augment the effect of low pH on inhibition of survival and adherence to intestinal epithelial cells of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium PT193. **International Journal of Food Microbiology**, v. 158, n. 3, p. 232–238, 2012.

ZENGIN, G. et al. Chromatographic analyses, in vitro biological activities, and cytotoxicity of cannabis sativa L. Essential oil: A multidisciplinary study. **Molecules**, v. 23, n. 12, 2018.

ZUANAZZI, J. A. S.; MONTANHA, J. A. Flavonóides. In: Farmacognosia - Da Planta ao Medicamento. 6. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2007. p. 577–614.