



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**



WESLLEY DE JESUS SANTOS

**APLICAÇÃO DE FLAVONOIDES NA ASMA: UMA REVISÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA SOBRE SEU POTENCIAL
TERAPÊUTICO**

Feira de Santana, BA

2025

WESLEY DE JESUS SANTOS

**APLICAÇÃO DE FLAVONOIDES NA ASMA: UMA REVISÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA SOBRE SEU POTENCIAL
TERAPÊUTICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, da Universidade Estadual de Feira de Santana como requisito para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Angélica M. Lucchese
Coorientador: Prof.^o Dr.º Fabrício Souza Silva

Feira de Santana, BA

2025

Ficha catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteado - UEFS

Santos, Weslley de Jesus
S239a Aplicação de flavonoides na asma: uma revisão científica e tecnológica sobre seu potencial terapêutico / Weslley de Jesus Santos. – 2025.
72f. : il.
Orientadora: Angélica Maria Lucchese Coorientador: Fabrício Souza Silva Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Feira de Santana. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, 2025.
1. Prospecção tecnológica. 2. Flavonoides. 3. Asma. I. Lucchese, Angélica Maria, orient. II. Silva, Fabrício Souza, coorient. III. Universidade Estadual de Feira de Santana. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia. IV. Título.
CDU: 547.972:616.248

Rejane Maria Rosa Ribeiro CRB-5/695

WESLLEY DE JESUS SANTOS

**Aplicação de Flavonoides na Asma: Uma Revisão Científica e
Tecnológica sobre seu Potencial Terapêutico.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Estadual de Feira de Santana, área de concentração em Biotecnologia com ênfase em Recursos Naturais da Região Nordeste, como requisito para obtenção do grau de mestre.

Feira de Santana, Bahia, 03 de ABRIL de 2025

Documento assinado digitalmente



ANGELICA MARIA LUCCHESI

Data: 15/04/2025 03:28:21-0300

Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Orientadora: Prof^a. Dr^a. **Angélica Maria Lucchese**

Universidade Estadual de Feira de Santana

Documento assinado digitalmente



TASCIANO DOS SANTOS SANTA IZABEL

Data: 15/04/2025 13:40:16-0300

Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Membro: Prof. Dr. **Tasciano dos Santos Santa Izabel**

Universidade do Estado da Bahia

Documento assinado digitalmente



PAULO JOSE LIMA JUIZ

Data: 16/04/2025 14:50:57-0300

Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Membro: Prof. Dr. **Paulo José Lima Juiz**

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

A Kethelyn Ayalla, minha maior inspiração e força. Cada passo dado neste caminho foi por você, para que eu fosse o melhor pai possível e proporcionasse um futuro melhor para nós. Te amo, minha filha.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado força nos momentos em que me senti sem capacidade emocional e física para continuar. Sem fé, eu não teria chegado até aqui.

À Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) e à minha orientadora, Angélica Lucchese, por me darem a oportunidade de realizar este mestrado, que, para mim, não é apenas um título, mas um marco transformador na minha vida. Este percurso me fez amadurecer, enxergar o mundo com outros olhos e valorizar ainda mais as coisas simples.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), pelo apoio por meio da bolsa de estudos, que foi essencial para que eu pudesse me dedicar integralmente ao mestrado. Sem esse suporte, este sonho teria sido ainda mais difícil de realizar.

Aos meus pais, que seguraram as pontas e, com paciência e amor, cuidaram da minha filha nos momentos em que precisei me dedicar aos estudos. Sei que não foi fácil, e sou eternamente grato pelo apoio incondicional.

À minha noiva, Raquel, por ter suportado minhas crises existenciais e estado ao meu lado nos momentos mais difíceis. Seu apoio, paciência e amor foram essenciais para que eu pudesse seguir em frente, mesmo nos dias mais turbulentos.

À minha filha, Kethelyn Ayalla, que, mesmo sem entender completamente o que estava acontecendo, foi a minha maior motivação. Cada esforço, cada sacrifício foi por você.

À minha IC e grande amiga, Manu, que esteve comigo durante essa jornada, me ajudando e sendo uma companhia inestimável. Nossa amizade cresceu dentro da UEFS, mas desejo levá-la para além dos muros da universidade.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para essa caminhada, meu mais sincero obrigado!

“Tenho a impressão de ter sido uma criança brincando à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”.

Isaac Newton

RESUMO

Os flavonoides são metabólitos secundários amplamente distribuídos no reino vegetal, reconhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras, o que os torna candidatos promissores no tratamento de doenças respiratórias como a asma. Esta dissertação teve como objetivo investigar o potencial terapêutico dos flavonoides no manejo da asma, por meio de uma revisão da literatura científica e de uma análise de prospecção tecnológica baseada no registro de patentes. O estudo foi estruturado em dois eixos principais: o primeiro abordou os mecanismos de ação dos flavonoides na modulação da inflamação e do estresse oxidativo nas vias aéreas, incluindo a inibição do fator de transcrição nuclear kappa B (NF-κB), a regulação da produção de citocinas pró-inflamatórias e a ativação da via antioxidante mediada pelo fator nuclear eritroide 2 relacionado (Nrf2), contribuindo para a redução da inflamação, da toxicidade celular e da remodelação tecidual das vias respiratórias. O segundo eixo consistiu em uma análise da evolução das pesquisas tecnológicas e farmacêuticas sobre esses compostos, com base em buscas sistemáticas em bases de dados científicas (PubMed, Scopus e Web of Science) e em registros de patentes, utilizando a base *Espacenet* e a Classificação Internacional de Patentes (IPC). Os resultados demonstraram que os flavonoides atuam em múltiplas vias biológicas relevantes para o controle da asma, embora sua baixa biodisponibilidade ainda represente um desafio significativo. A análise de prospecção tecnológica revelou um aumento expressivo no número de patentes depositadas entre 2010 e 2023 relacionadas ao uso de flavonoides no tratamento da asma, refletindo o crescente interesse científico e industrial no tema. Conclui-se que os flavonoides representam uma alternativa terapêutica promissora para o manejo da asma, com potencial para complementar os tratamentos convencionais e reduzir a dependência de corticosteroides, desde que sejam superadas as limitações associadas à sua formulação e biodisponibilidade, e que sua eficácia seja confirmada por estudos clínicos robustos.

Palavras-chave: Prospecção tecnológica. Flavonoides. Asma.

ABSTRACT

Flavonoids are secondary metabolites widely distributed in the plant kingdom, recognized for their anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory properties, making them promising candidates for the treatment of respiratory diseases such as asthma. This dissertation aimed to investigate the therapeutic potential of flavonoids in asthma management through a literature review and a technological prospecting analysis based on patent records. The study was structured around two main axes: the first addressed the mechanisms of action of flavonoids in modulating inflammation and oxidative stress in the airways, including the inhibition of nuclear factor kappa B (NF-κB), regulation of pro-inflammatory cytokine production, and activation of the antioxidant pathway mediated by nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), contributing to the reduction of inflammation, cellular toxicity, and airway tissue remodeling. The second axis consisted of an analysis of the development of technological and pharmaceutical research on these compounds, based on systematic searches in scientific databases (*PubMed*, *Scopus*, and *Web of Science*) and in patent records using the *Espacenet* database and the International Patent Classification (IPC). The results showed that flavonoids act on multiple biological pathways relevant to asthma control, although their low bioavailability still represents a significant challenge. The technological prospecting analysis revealed a marked increase in the number of patents filed between 2010 and 2023 related to the use of flavonoids in asthma treatment, reflecting growing scientific and industrial interest in the subject. It is concluded that flavonoids represent a promising therapeutic alternative for asthma management, with the potential to complement conventional treatments and reduce corticosteroid dependence, provided that limitations related to their formulation and bioavailability are overcome and their efficacy is confirmed by robust clinical studies.

Keywords: Technological prospecting. Flavonoids. Asthma.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Núcleo fundamental dos flavonoides e sua numeração.	27
Figura 2: Estrutura molecular das flavonas.	29
Figura 3: Estrutura molecular dos flavonóis.	29
Figura 4: Estrutura molecular das isoflavonas.	30
Figura 5: Estrutura molecular as flavanonas.	31
Figura 6: Estrutura molecular das antocianidinas.	32
Figura 7: Estrutura molecular dos flavanóis.	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Escopo de busca.....	55
---------------------------------------	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Principais flavonoides estudados para o tratamento da asma.	36
Quadro 2 Estudos que demonstram a eficácia dos flavonoides no tratamento da asma.	40
Quadro 3 Composições farmacêuticas a base de flavonoides com grande potencial para o tratamento da asma.	62

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Evolução temporal das patentes envolvendo flavonoides e asma.....	57
Gráfico 2: Países ou organizações depositantes com registros de patentes diretamente relacionados ao tema.	58
Gráfico 3: Classificação das patentes por aplicação terapêutica.	60

LISTA DE SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ACD	Advanced Chemistry Development
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CI	Corticosteroides Inalatórios
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EMBRAPII	Empresa Brasileira de Pesquisa e Inovação Industrial
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FDA	Food and Drug Administration
GINA	Iniciativa Global para Asma
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IA	Inteligência Artificial
IPC	International Patent Classification
LABA	Long-Acting Beta Agonist
LPI	Lei de Propriedade Industrial
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinases
NF-κB	Fator Nuclear Kappa B
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
OMPI	Organização Mundial da Propriedade Intelectual
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
RNA	Ácido Ribonucleico
SOD	Superóxido Dismutase
TGF-β	Fator de Crescimento Transformador Beta
VSR	Vírus Sincicial Respiratório
WIPO	World Intellectual Property Organization

LISTA DE ABREVIATURAS

CAT	Catalase
IL	Interleucina
OVA	Ovalbumina
PDE	Fosfodiesterase

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO GERAL	16
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVO GERAL	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3	REFERÊNCIAS.....	18
4	CAPITULO I: Flavonoides no tratamento da asma: Propriedades, Mecanismos de ação e Aplicações terapêuticas.....	19
4.1	INTRODUÇÃO	19
4.1.1	Definição e Classificação dos Metabólitos Secundários	20
4.1.2	Papel dos Metabólitos Secundários no Tratamento de Doenças Respiratória	22
4.1.3	Flavonoides	23
4.1.4	Asma.....	23
5	MATERIAIS E MÉTODOS	25
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
6.1	Estrutura Química dos Flavonoides.....	26
6.2	Principais Classes de Flavonoides	27
6.3	Flavonoides no Tratamento da Asma: Mecanismos de Ação e Potencial Terapêutico	33
7	CONCLUSÃO.....	44
	REFERÊNCIAS	45
8	CAPITULO II: Prospecção tecnológica de flavonoides: Panorama atual e Oportunidades no tratamento da asma.....	50
8.1	INTRODUÇÃO	50
8.1.1	Prospecção Tecnológica.....	51
8.1.2	Desafios para a Prospecção Tecnológica	53
8.1.3	Impactos da Prospecção Tecnológica na Economia e no Desenvolvimento Sustentável.....	54
9	MATERIAIS E MÉTODOS	55
10	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	56
11	CONCLUSÃO.....	67
	REFERÊNCIAS	68
12	CONCLUSÃO GERAL.....	71

1 INTRODUÇÃO GERAL

A asma é uma condição inflamatória crônica das vias aéreas que afeta milhões de pessoas ao redor do mundo, sendo responsável por um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e nos sistemas de saúde pública (Alves et al., 2020). Caracteriza-se por inflamação brônquica persistente, hiperresponsividade das vias aéreas e episódios recorrentes de sibilos e dispneia (Zhou et al., 2022). Embora tratamentos convencionais, como corticosteroides e broncodilatadores, estejam disponíveis e sejam amplamente utilizados, uma parcela significativa dos pacientes apresenta resposta terapêutica insatisfatória ou efeitos colaterais relevantes decorrentes do uso prolongado desses medicamentos (Peixoto et al., 2019). Nesse cenário, há uma demanda crescente por alternativas terapêuticas mais eficazes, seguras e economicamente viáveis.

Entre as abordagens emergentes, destaca-se o estudo de compostos naturais com propriedades farmacológicas relevantes, como os flavonoides, metabólitos secundários presentes em frutas, vegetais e plantas medicinais (Anacleto et al., 2019; Zhou et al., 2022). O Brasil, por sua vez, detém a maior biodiversidade vegetal do planeta, com mais de 46 mil espécies catalogadas, o que representa um repositório biológico estratégico para a descoberta de novos fármacos (Peixoto et al., 2019; Hua et al., 2022). Essa riqueza natural, quando explorada de maneira sistemática e ética, pode gerar inovação tanto científica quanto tecnológica, promovendo o desenvolvimento de novos medicamentos a partir de fontes vegetais.

Os flavonoides têm atraído atenção crescente devido à sua ampla gama de atividades biológicas. Com uma estrutura química baseada no esqueleto C6-C3-C6, esses compostos são classificados em subclasses como flavonas, flavonóis, flavanonas, isoflavonas, antocianinas e chalconas. A diversidade de substituintes e de graus de polimerização confere aos flavonoides propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, neuroprotetoras e imunomoduladoras (Kim, 2020; Nedelcu et al., 2024; Li et al., 2023). Essas características os tornam candidatos promissores para o desenvolvimento de terapias inovadoras para doenças crônicas como asma, câncer, epilepsia e Alzheimer (Zhai et al., 2021; Chib et al., 2024; Zhang et al., 2024).

Estudos farmacológicos e fotoquímicos recentes já identificaram diversas espécies vegetais ricas em flavonoides com efeitos benéficos em modelos experimentais de doenças respiratórias, incluindo a asma (Peixoto et al., 2019; Alves et al., 2020). Esses achados reforçam o potencial desses compostos naturais como alternativas ou adjuvantes aos tratamentos convencionais. No entanto, transformar esse potencial em aplicações clínicas exige mais do que

evidências isoladas. É necessário integrar esse conhecimento por meio de uma abordagem estratégica e orientada à inovação.

É nesse contexto que se insere o segundo eixo deste trabalho: a prospecção tecnológica como ferramenta metodológica para apoiar o desenvolvimento de terapias à base de flavonoides. Mais do que uma simples coleta de dados, a prospecção tecnológica permite identificar tendências emergentes, mapear o estado da arte em um determinado campo do conhecimento, detectar lacunas científicas e tecnológicas, e antecipar oportunidades de inovação. Essa prática é essencial para alinhar o desenvolvimento científico à demanda do mercado e às necessidades da sociedade (Fushtey et al., 2021).

A análise de patentes, publicações científicas, ensaios clínicos e investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) fornece uma base sólida para decisões estratégicas no setor farmacêutico. No Brasil, apesar do enorme potencial biotecnológico associado à biodiversidade, ainda existem entraves importantes, como a escassez de infraestrutura, dependência de insumos importados e regulamentações complexas (Dent; Sampaio, 2020). Iniciativas como o Programa Nacional de Biotecnologia e o apoio da A Empresa Brasileira de Pesquisa e Inovação Industrial (EMBRAPII) buscam mitigar essas limitações, promovendo maior integração entre universidades e indústria.

Adicionalmente, as exigências regulatórias impostas por órgãos como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), embora fundamentais para a segurança sanitária, podem dificultar a rápida introdução de novos fármacos no mercado (Rodrigues; Lima, 2022). Assim, a prospecção tecnológica não apenas contribui para a inovação científica, mas também permite racionalizar o processo de desenvolvimento e aprovação de novos produtos, otimizando o uso dos recursos e acelerando a chegada de soluções terapêuticas ao paciente.

Portanto, este trabalho está estruturado em dois capítulos inter-relacionados. O primeiro capítulo oferece uma revisão da literatura científica atual sobre os flavonoides, suas propriedades bioativas e sua aplicabilidade no tratamento da asma. Já o segundo capítulo dedica-se à análise da prospecção tecnológica como estratégia para transformar esse potencial bioativo em inovação farmacêutica concreta, explorando indicadores de pesquisa, desenvolvimento tecnológico e aplicação industrial. Essa abordagem integrada visa não apenas ampliar o conhecimento acadêmico sobre os flavonoides, mas também contribuir efetivamente para a inovação em saúde baseada na biodiversidade brasileira.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o potencial terapêutico de flavonoides no tratamento da asma, por meio da análise de sua aplicabilidade, mecanismos de ação descritos na literatura e prospecção tecnológica por meio da análise de patentes e estudos recentes.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão sobre os flavonoides com potencial aplicação no tratamento da asma, abordando suas propriedades farmacológicas, mecanismos de ação e relevância científica.
- Analisar a prospecção tecnológica de flavonoides aplicados na asma, mapeando patentes e inovações para identificar tendências e oportunidades no desenvolvimento de novos fármacos.

3 REFERÊNCIAS

ALVES, P. et al. Potencial terapêutico de flavonoides na regulação inflamatória da asma. Advances in Molecular Biology, v. 45, n. 2, p. 112-130, 2020. Acesso em: 23 nov. 2023.

ANACLETO, M. et al. Prospecção tecnológica de flavonoides no tratamento da asma. Journal of Natural Products, v. 82, n. 1, p. 56-72, 2019. Acesso em: 10 jan. 2024.

HUA, W. et al. Ação anti-inflamatória dos flavonoides: Perspectivas terapêuticas. Frontiers in Pharmacology, v. 13, p. 102-119, 2022. Acesso em: 8 jul. 2023.

PEIXOTO, J. et al. Biodiversidade e inovação farmacêutica: O papel dos flavonoides. Brazilian Journal of Biotechnology, v. 27, n. 4, p. 120-136, 2019. Acesso em: 14 fev. 2024.

ZHOU, T. et al. Flavonoides como candidatos terapêuticos para doenças inflamatórias. Advances in Pharmacological Sciences, v. 47, n. 6, p. 205-223, 2022. Acesso em: 28 dez. 2024.

4 CAPITULO I: FLAVONOIDES NO TRATAMENTO DA ASMA: PROPRIEDADES, MECANISMOS DE AÇÃO E APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS.

4.1 INTRODUÇÃO

O Brasil possui a maior biodiversidade do planeta, abrigando cerca de 20% das espécies conhecidas, o que o coloca como o principal entre os 17 países do mundo (Silva et al., 2022; Ribeiro et al., 2023). Apesar dessa riqueza biológica, grande parte de sua biodiversidade ainda não foi completamente investigada quanto à composição química e potencial farmacológico. Assim, a realização de estudos científicos que explorem as propriedades terapêuticas das plantas nativas é essencial para ampliar o conhecimento sobre seus compostos bioativos e possíveis aplicações na medicina, cosmética e biotecnologia (Pinto et al., 2021).

Produtos naturais desempenham um papel central no desenvolvimento de fármacos, seja por meio da extração direta de substâncias bioativas ou pela identificação de protótipos para a síntese de novos compostos (Carloto et al., 2019). Diversos medicamentos amplamente utilizados, como artemisinina, morfina, digoxina e atropina, tiveram origem em produtos vegetais, demonstrando a importância dessas substâncias para a farmacoterapia moderna (Montanari, Bolzani, 2021). Além disso, o conhecimento tradicional de comunidades indígenas e povos primitivos foi determinante para a descoberta de compostos com ação farmacológica, servindo como base para a pesquisa científica e inovação no setor de medicamentos (Nunes Pinto et al., 2019).

A indústria farmacêutica tem priorizado a síntese química na busca por novos fármacos, em detrimento da exploração de produtos naturais. Desde a década de 1990, os avanços em biotecnologia e biologia molecular impulsionaram a descoberta de moléculas altamente seletivas por meio da clonagem de receptores, reduzindo o interesse comercial por extratos vegetais (Harvey, 2020). Além disso, a complexidade estrutural de muitos metabólitos naturais, as dificuldades na obtenção em larga escala e, principalmente, as questões relacionadas à propriedade intelectual contribuíram para esse afastamento.

Entre essas questões, destaca-se a impossibilidade de patentear substâncias que ocorrem naturalmente, o que compromete o retorno financeiro esperado. Adicionalmente, a regulamentação do acesso à biodiversidade, como estabelecido pelo Protocolo de Nagoya, exige a repartição justa de benefícios com os países de origem e comunidades detentoras do conhecimento tradicional, o que pode representar entraves legais e burocráticos para as empresas (Javia, 2023). Há ainda riscos associados à biopirataria e a variabilidade química dos

extratos, que dificultam a padronização necessária para aprovação regulatória. Apesar desses desafios, a comunidade científica tem intensificado o estudo de produtos naturais, associando testes biológicos ao fracionamento de extratos, permitindo a identificação de substâncias bioativas com potencial terapêutico relevante (Almeida et al., 2021).

Entre os compostos naturais, os flavonoides têm se destacado por suas múltiplas atividades farmacológicas, incluindo propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e espasmolíticas (Carloto et al., 2019). Esses metabólitos secundários, amplamente distribuídos no reino vegetal, vêm sendo investigados como potenciais agentes terapêuticos para doenças inflamatórias e respiratórias, como a asma. Essa condição crônica das vias aéreas caracteriza-se por inflamação persistente, hiperresponsividade brônquica e contração excessiva do músculo liso, levando a sintomas como dispneia, tosse e sibilância (Silva et al., 2022).

Atualmente, os corticosteroides inalatórios representam a principal classe de medicamentos utilizados no controle da inflamação associada à asma. No entanto, seu uso prolongado pode acarretar efeitos adversos significativos, como imunossupressão, osteoporose, distúrbios metabólicos e crescimento reduzido em crianças (Montanar; Bolzani, 2021). Além disso, uma parcela dos pacientes exibe resistência parcial ou completa a esses fármacos, dificultando o controle adequado da doença.

Diante desse cenário, há uma demanda crescente por alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes. Nesse contexto, os flavonoides surgem como promissores coadjuvantes ou substitutos aos tratamentos convencionais, por atuarem em múltiplas vias moleculares envolvidas na inflamação e no estresse oxidativo, sem os efeitos colaterais associados aos corticosteroides. Neste contexto, este estudo tem como objetivo revisar a literatura sobre flavonoides com potencial aplicação no tratamento da asma, abordando suas propriedades farmacológicas, mecanismos de ação e relevância científica. Além de ampliar o conhecimento sobre essas substâncias, essa abordagem contribui para o direcionamento de pesquisas futuras e para o desenvolvimento de terapias inovadoras baseadas em metabólitos naturais.

4.1.1 Definição e Classificação dos Metabólitos Secundários

O metabolismo das plantas é um sistema dinâmico e altamente organizado, caracterizado por uma série de reações bioquímicas coordenadas por enzimas e coenzimas específicas. Essas reações são responsáveis pela síntese e degradação de compostos essenciais para a sobrevivência e adaptação das espécies vegetais, sendo influenciadas por fatores

ambientais como competição por nutrientes, ataque de herbívoros e condições edafoclimáticas (Silva et al., 2020).

Os metabólitos vegetais são classificados em primários e secundários, de acordo com sua função biológica na planta. Os metabólitos primários incluem carboidratos, proteínas e lipídeos, sendo indispensáveis para o crescimento, desenvolvimento e reprodução dos organismos vegetais (Santana, Gomes, 2022). Em contrapartida, os metabólitos secundários não desempenham um papel direto na sobrevivência da planta, mas conferem vantagens adaptativas, como proteção contra agentes patogênicos, atração de polinizadores e resistência a estresses ambientais (Cruz et al., 2020).

Dentre os metabólitos secundários, destacam-se os fitosteróis, compostos esteroides amplamente distribuídos nas plantas superiores, onde desempenham funções estruturais e fisiológicas. Esses compostos participam da composição das membranas celulares e do transporte intracelular, além de exibirem propriedades farmacológicas, como ação anti-inflamatória, hipocolesterolêmica e antiviral, sendo investigados por seu potencial terapêutico em doenças cardiovasculares (Ferrazza et al., 2024). Um fitosterol relevante é o β -sitosterol, que apresenta propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Estudos indicam que esse composto pode inibir mediadores inflamatórios e modular a resposta do sistema imune, o que o torna um candidato promissor para o desenvolvimento de fármacos naturais voltados para o tratamento de doenças crônicas inflamatórias, incluindo condições respiratórias (Bono, Assis, 2023).

Outro grupo de grande relevância são os triterpenoides, compostos derivados do esqualeno e caracterizados por sua estrutura policíclica C₃₀. Esses metabólitos podem ser

divididos em três principais subclasses: α -amirina, β -amirina e lupeol, cada uma apresentando atividades farmacológicas específicas. Estudos indicam que os triterpenoides possuem ação anti-inflamatória, antibacteriana, antifúngica, antiviral e até mesmo efeitos antitumorais, sendo alvo de investigações para uso clínico no tratamento de diversas doenças (Cid et al., 2019).

Além dos fitosteróis e terpenóides, os flavonoides constituem um dos grupos de metabólitos secundários mais estudados. Esses compostos polifenólicos são encontrados na forma de glicosídeos em diversas espécies vegetais e exercem funções como defesa contra microrganismos, proteção contra radiação ultravioleta e participação na sinalização celular das plantas (Kobus-Cisowska et al., 2020). Devido às suas propriedades antioxidantes e imunomoduladoras, os flavonoides são amplamente utilizados na farmacologia, principalmente no tratamento de doenças inflamatórias e cardiovasculares (Santos et al., 2020).

A relevância dos metabólitos secundários na farmacologia é evidenciada por estudos sobre novos medicamentos. Entre 1981 e 2010, aproximadamente 34% das drogas aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) foram obtidas a partir de produtos naturais ou de seus derivados, demonstrando a importância desses compostos na inovação terapêutica (Silva et al., 2020).

4.1.2 Papel dos Metabólitos Secundários no Tratamento de Doenças Respiratória

Os metabólitos secundários desempenham um papel essencial na farmacologia respiratória, sendo amplamente utilizados no desenvolvimento de medicamentos voltados para o tratamento de doenças pulmonares crônicas, como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e fibrose pulmonar (Kobus-Cisowska et al., 2020). Esses compostos bioativos incluem flavonoides, alcaloides, terpenoides e cumarinas, que apresentam propriedades terapêuticas relevantes, como ação anti-inflamatória, broncodilatadora e antioxidante, auxiliando no controle da inflamação e da hiperresponsividade das vias aéreas (Neto et al., 2022).

Entre os metabólitos secundários, os flavonoides destacam-se por seu papel imunomodulador e protetor contra o estresse oxidativo, que são processos fisiopatológicos críticos em doenças respiratórias. Esses compostos atuam neutralizando espécies reativas de oxigênio (EROs), reduzindo danos epiteliais e a ativação de vias inflamatórias associadas ao agravamento da asma e da DPOC (Santos et al., 2020). Além disso, evidências sugerem que os flavonoides exercem efeito estabilizador sobre mastócitos, inibindo sua degranulação e, consequentemente, reduzindo a liberação de histamina. Esse mecanismo contribui para a atenuação da broncoconstrição, um fator chave na patogênese de doenças pulmonares obstrutivas (Wang et al., 2023).

Com o avanço das pesquisas farmacêuticas e da biotecnologia, estratégias como a nanoencapsulação e a conjugação de compostos bioativos com transportadores lipídicos têm sido investigadas para aumentar a biodisponibilidade e a eficácia clínica dos metabólitos secundários (Santana, Gomes, 2022). Essas inovações podem melhorar a compreensão e distribuição dos flavonoides e outros metabólitos, permitindo sua aplicação mais eficiente na formulação de novos medicamentos inovadores.

Dessa forma, os metabólitos secundários representam uma fonte promissora para o desenvolvimento de terapias inovadoras, contribuindo para o controle da inflamação pulmonar, a melhora da função respiratória e a redução da progressão de doenças pulmonares crônicas. A pesquisa contínua sobre essas substâncias, aliada ao uso de tecnologias emergentes, pode

resultar em opções terapêuticas mais seguras e eficazes para o tratamento de doenças respiratórias (Silva et al., 2020).

4.1.3 Flavonoides

Os flavonoides representam uma das classes mais estudadas de metabólitos secundários, sendo amplamente distribuídos no reino vegetal e desempenhando um papel fundamental na fisiologia das plantas e na interação com o meio ambiente. Esses compostos pertencem à classe dos polifenóis e são conhecidos por suas múltiplas funções biológicas, incluindo proteção contra microrganismos patogênicos, atração de polinizadores e defesa contra radiação ultravioleta, devido à sua alta capacidade antioxidante (Bitencourt et al., 2021).

Além de sua importância para as plantas, os flavonoides possuem um vasto potencial terapêutico para os seres humanos, sendo amplamente utilizados na formulação de medicamentos fitoterápicos e suplementos alimentares. Suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, imunomoduladoras, antimicrobianas e neuroprotetoras têm sido investigadas em diferentes contextos clínicos, incluindo doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos, câncer e doenças respiratórias, como a asma (Hua et al., 2022).

4.1.4 Asma

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, caracterizada por hiper-responsividade brônquica, interferência variável ao fluxo de ar e episódios recorrentes de dispneia, chiado no peito e tosse. Essa condição afeta milhões de pessoas globalmente e está associada a um impacto socioeconômico significativo, devido à alta taxa de hospitalizações e afastamentos do trabalho e da escola. De acordo com a Global Initiative for Asthma (GINA), cerca de 339 milhões de pessoas no mundo sofrem de asma, sendo que no Brasil a doença é uma das principais causas de internacionalização pelo Sistema Único de Saúde (Rodrigues et al., 2020).

A fisiopatologia da asma é caracterizada por uma inflamação crônica das vias aéreas, com participação de diversos tipos celulares e mediadores imunológicos. Células imunes como mastócitos, eosinófilos, macrófagos e linfócitos T CD4+, especialmente do subtipo Th2, desempenham um papel central nesse processo. A ativação da resposta Th2 leva à liberação de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, que promovem a produção de IgE, o recrutamento e a

ativação de eosinófilos e o aumento da secreção de muco pelas células caliciformes (Barnes, 2018; Holgate, 2019).

Esse ambiente inflamatório resulta na hiperresponsividade brônquica, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e infiltração celular, contribuindo para sintomas como dispneia, tosse e sibilância. Além disso, a liberação de mediadores como histamina, leucotrienos e prostaglandinas intensifica a contração do músculo liso brônquico e promove o remodelamento estrutural das vias aéreas, caracterizado por hipertrofia muscular, deposição de colágeno na matriz extracelular e espessamento da membrana basal (Gibson et al., 2021; Lambrecht & Hammad, 2022).

Essas alterações estruturais não apenas perpetuam a obstrução das vias aéreas, como também contribuem para a perda progressiva da função pulmonar, aumentando o risco de exacerbações graves e reduzindo a resposta a terapias convencionais. Assim, compreender os mecanismos fisiopatológicos da asma é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e seguras.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da asma incluem componentes genéticos e ambientais. Estudos apontam que aproximadamente 40-60% dos casos possuem genética base, com variantes associadas a genes que regulam a resposta imune, como IL-4R e IL-13 (Zhang et al., 2022). Além disso, a exposição a alérgenos como ácaros, mofo, poeira e poluição do ar está fortemente relacionada à prevalência da doença. Infecções respiratórias virais, especialmente pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) e Rhinovírus, também estão entre os gatilhos mais frequentes, especialmente na infância. O estilo de vida moderno, caracterizado por dietas ricas em gorduras saturadas e pobres em antioxidantes, tem sido associado ao aumento da inflamação sistêmica e piora da função pulmonar em pacientes asmáticos (Maués et al., 2019).

O tratamento da asma é baseado no controle da inflamação e na reversão da interferência brônquica, utilizando uma abordagem escalonada conforme a gravidade da doença. Os corticosteroides inalatórios (CI) são considerados para terapia de primeira linha, aliviando a inflamação brônquica e prevenindo exacerbações. No entanto, seu uso prolongado pode estar associado a efeitos adversos, como supressão adrenal, osteoporose e aumento da suscetibilidade a infecções respiratórias (Walker et al., 2019). Os β2-agonistas de longa duração (LABAs) são frequentemente usados em combinação com corticosteroides para potencializar o efeito broncodilatador, mas seu uso contínuo pode levar à taquifilaxia e ao aumento do risco de exacerbações graves (Castillo et al., 2022).

Para os casos mais graves e refratários ao tratamento convencional, o uso de imunobiológicos tem sido indicada uma alternativa promissora. Esses medicamentos atuam bloqueando IL-4, IL-5 e IgE, aliviando a inflamação eosinofílica e melhorando a função pulmonar em pacientes com asma grave. No entanto, os altos custos desses medicamentos e a necessidade de monitoramento contínuo limitam seu acesso, tornando sua aplicação viável apenas para uma parcela restrita da população (Yang et al., 2021). Além disso, mesmo com terapias avançadas, muitos pacientes continuam a apresentar sintomas diários e necessidade de hospitalizações frequentes, evidenciando a necessidade de estratégias terapêuticas complementares.

Os desafios no manejo da asma impulsionam desafios na busca por novas abordagens terapêuticas, especialmente aquelas que apresentam eficácia com menos efeitos adversos. O uso de biomoléculas naturais, como os flavonoides, tem sido amplamente estudado como alternativa complementar aos corticosteroides e β 2-agonistas. Essas substâncias apresentam propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras, atuando diretamente na modulação da resposta imune e no controle da inflamação pulmonar (Park et al., 2022). Além disso, sua aplicação na forma de compostos bioativos ou em combinação com medicamentos convencionais demonstrou potencial para melhorar a resposta terapêutica e reduzir a necessidade de doses elevadas de corticosteroides.

Dessa forma, a asma permanece uma doença de grande impacto global, exigindo abordagens terapêuticas cada vez mais eficazes e seguras. Apesar dos avanços nas terapias convencionais, os desafios no controle da inflamação e na reversão do remodelamento brônquico abrem espaço para novas estratégias farmacológicas, incluindo o uso de compostos bioativos naturais. O estudo contínuo de alternativas como os flavonoides pode representar um novo paradigma na abordagem terapêutica da asma, proporcionando novas perspectivas para o tratamento e controle da doença.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura utilizando as bases de dados *PubMed*, *SciELO* e *Web of Science*, aplicando os termos *flavonoides* e *asma* em inglês e em português no título, resumo e palavras-chave dos artigos. Para refinar a busca, foram utilizados os operadores booleanos "AND" e "OR", além do operador de truncagem "*" para incluir variações dos termos pesquisados. A busca abrangeu estudos publicados entre 2015 e 02/2025, com exceção de um estudo de Tanaka e Takahashi, publicado em 2013, intitulado *Flavonoids and asthma*, devido

à sua relevância científica. Foram identificados 501 artigos, dos quais 16 estudos analisados eram experimentais, abrangendo pesquisas *in vitro*, modelos animais e ensaios clínicos, selecionados após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Foram incluídos estudos publicados em periódicos revisados por pares, pesquisas *in vivo* e *in vitro*, ensaios clínicos e revisões sistemáticas com metodologia bem definida, que investigassem os efeitos dos flavonoides na modulação da inflamação pulmonar e do estresse oxidativo. Foram excluídos estudos que não abordassem diretamente a asma, modelos computacionais sem validação experimental e revisões sem metodologia explícita.

A seleção dos estudos foi realizada por meio da análise dos títulos e resumos, com base em critérios objetivos de inclusão (tema, tipo de estudo, ano e idioma), seguida da leitura integral dos textos completos, avaliando aspectos como clareza dos objetivos, coerência metodológica, uso de controles experimentais e consistência dos resultados. A relevância foi atribuída aos estudos que apresentaram evidências sólidas sobre os efeitos dos flavonoides na inflamação ou na resposta imune relacionada à asma.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Além disso, sua estrutura química confere a esses compostos a capacidade de interagir com receptores específicos, alterando a atividade de proteínas envolvidas na resposta inflamatória e no metabolismo celular (Neto et al., 2022).

A grande diversidade estrutural dos flavonoides permite que eles sejam classificados em diferentes subclasses, cada uma apresentando propriedades bioativas distintas. Essas diferenças estruturais determinam não apenas as funções ecológicas dos flavonoides nas plantas, mas também suas interações com células humanas e seus efeitos farmacológicos (Bitencourt et al., 2021).

6.1 ESTRUTURA QUÍMICA DOS FLAVONOIDES

Os flavonoides compartilham uma estrutura básica composta por um esqueleto C6-C3-C6, que consiste em dois anéis aromáticos (A e B) conectados por uma cadeia heterocíclica oxigenada (anel C). Essa estrutura confere estabilidade química aos compostos e permite variações estruturais que resultam na formação de diferentes subclasses, como flavonas, flavonóis, isoflavonas e antocianinas (Neto et al., 2022).

A presença de grupos hidroxila e metoxila nos anéis A e B influencia significativamente a atividade biológica dos flavonoides, modulando sua capacidade antioxidant, sua afinidade por proteínas-alvo e sua biodisponibilidade no organismo. Flavonoides com múltiplos grupos hidroxila, como a quercetina, exibem forte atividade antioxidant devido à sua capacidade de doar elétrons e neutralizar espécies reativas de oxigênio (Hua et al., 2022).

A complexidade estrutural dos flavonoides também permite a formação de glicosídeos, nos quais uma molécula de açúcar se liga à estrutura flavonoídica por meio de ligações glicosídicas. Essa modificação afeta diretamente a solubilidade e a absorção desses compostos no organismo, sendo um fator determinante para sua biodisponibilidade e metabolismo (Santana, Gomes, 2022).

Além da modulação do estresse oxidativo, flavonoides específicos demonstraram capacidade de interagir com receptores celulares, modulando vias de sinalização envolvidas na inflamação e na resposta imune. A hispidulina e a jaceosidina, por exemplo, são flavonas que atuam na inibição de mediadores inflamatórios e na regulação da proliferação celular, propriedades que as tornam potenciais agentes terapêuticos no tratamento de doenças crônicas inflamatórias (Bitencourt et al., 2021). A Figura 1 apresenta Núcleo fundamental dos flavonoides e sua numeração.

O

Figura 1: Núcleo fundamental dos flavonoides e sua numeração.

Fonte: O autor, 2025

6.2 PRINCIPAIS CLASSES DE FLAVONOIDES

Os flavonoides são compostos polifenólicos cujas diferenças estruturais determinam sua classificação em subclasses, influenciando sua solubilidade, biodisponibilidade e interações biológicas (Neto et al., 2022). Modificações como a presença ou ausência de ligações duplas, grupos hidroxila, cetonas e padrões de glicosilação impactam a reatividade química e as funções fisiológicas desses compostos (Ma et al., 2019). Essas variações estruturais permitem que os

flavonoides exerçam diferentes atividades biológicas, incluindo ação antioxidante, modulação da inflamação e interação com receptores celulares específicos (Guo et al., 2018).

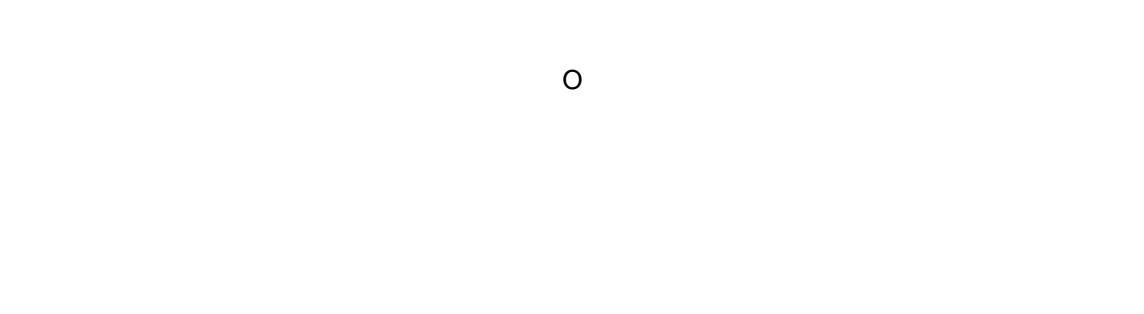
A classificação dos flavonoides baseia-se na posição e no tipo de substituintes presentes no anel C, resultando em subclasses distintas. As flavonas, como luteolina e apigenina, possuem uma dupla ligação entre C2-C3 e um grupo cetona no C4, conferindo-lhes estabilidade química e efeitos anti-inflamatórios. Os flavonóis, como quercetina e kaempferol, diferem pela presença de um grupo hidroxila no C3, aumentando sua solubilidade e atividade antioxidante (Singh et al., 2024). Já as flavanonas, representadas pela naringenina e hesperidina, apresentam um anel C saturado, tornando-as mais estáveis estruturalmente. As flavanóis (flavan-3-óis), como catequina e epicatequina, não possuem grupo cetona no C4 e apresentam um grupo hidroxila no C3, destacando-se por sua potente ação antioxidante. As antocianidinas, como cianidina e delphinidina, possuem alta solubilidade em meio aquoso e são responsáveis pelas cores vibrantes de frutas e vegetais (Yuan et al., 2020).

Por fim, as isoflavonas, como genisteína e daidzeína, possuem um anel B deslocado para a posição C3, conferindo-lhes propriedades fitoestrogênicas e potencial modulador hormonal (Kaur et al., 2021). Essa diversidade estrutural explica a ampla gama de aplicações terapêuticas dos flavonoides, desde a proteção celular contra o estresse oxidativo até a regulação de vias inflamatórias e metabólicas (Borghi et al., 2022).

As flavonas são flavonoides que possuem uma estrutura química básica caracterizada por uma ligação dupla entre os carbonos C2 e C3 e um grupo cetona no carbono C4. Essa configuração confere estabilidade à molécula e facilita sua interação com proteínas e enzimas biológicas (Leonte et al., 2023).

Dentre as flavonas mais estudadas, destacam-se a luteolina e a apigenina, presentes em alimentos como camomila, aipo e tomilho. A luteolina apresenta forte atividade anti-inflamatória, inibindo a ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB) e diminuindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-4 (IL-4) e interleucina-5 (IL-5) (Wang et al., 2021).

Além de sua ação imunomoduladora, as flavonas possuem alto potencial antioxidante, pois neutralizam espécies reativas de oxigênio (EROs), protegendo as células contra danos oxidativos (Das et al., 2019). A apigenina, por exemplo, tem sido estudada por seu efeito neuroprotetor, pois regula vias associadas ao estresse oxidativo neuronal e às doenças neurodegenerativas (Belaiba et al., 2023). A Figura 2 apresenta a estrutura molecular dos flavonóis.



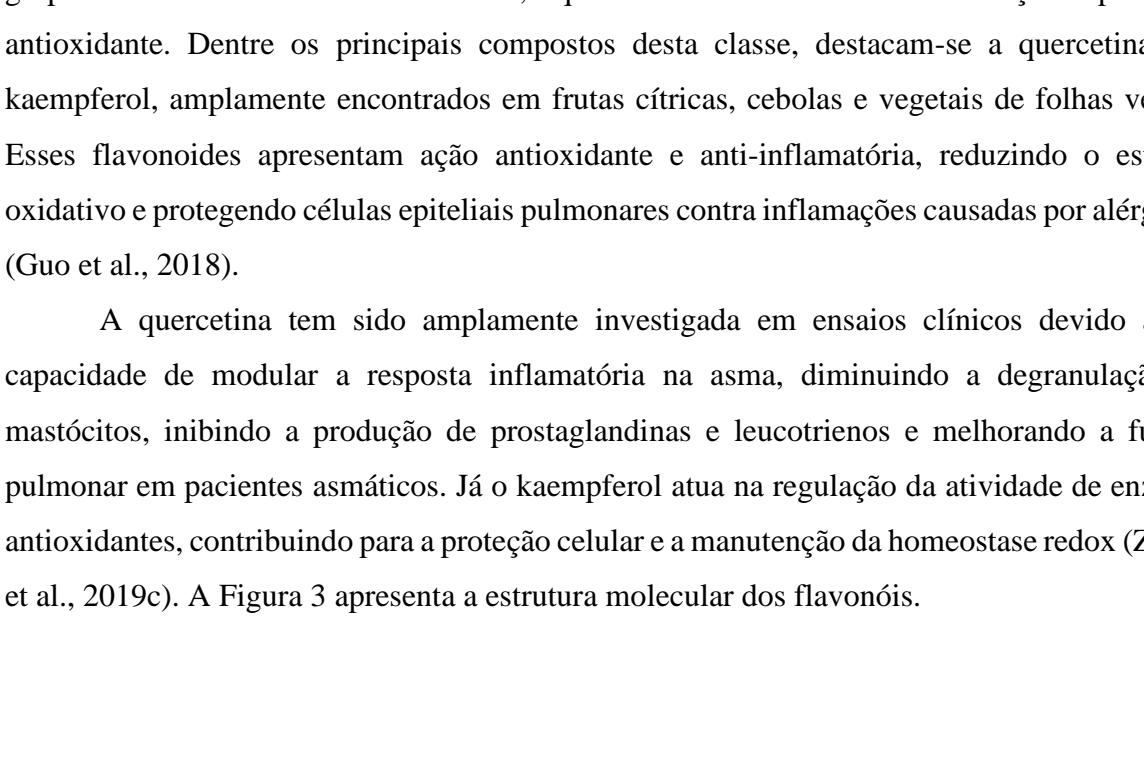
O

Figura 2: Estrutura molecular das flavonas.

Fonte: O autor, 2025

Os flavonóis são uma subclasse dos flavonoides caracterizados pela presença de um grupo hidroxila no carbono C3 do anel C, o que melhora sua solubilidade e reforça seu potencial antioxidante. Dentre os principais compostos desta classe, destacam-se a quercetina e o kaempferol, amplamente encontrados em frutas cítricas, cebolas e vegetais de folhas verdes. Esses flavonoides apresentam ação antioxidante e anti-inflamatória, reduzindo o estresse oxidativo e protegendo células epiteliais pulmonares contra inflamações causadas por alérgenos (Guo et al., 2018).

A quercetina tem sido amplamente investigada em ensaios clínicos devido à sua capacidade de modular a resposta inflamatória na asma, diminuindo a degranulação de mastócitos, inibindo a produção de prostaglandinas e leucotrienos e melhorando a função pulmonar em pacientes asmáticos. Já o kaempferol atua na regulação da atividade de enzimas antioxidantes, contribuindo para a proteção celular e a manutenção da homeostase redox (Zhang et al., 2019c). A Figura 3 apresenta a estrutura molecular dos flavonóis.



O

Figura 3: Estrutura molecular dos flavonóis.

Fonte: O autor, 2025

As isoflavonas são uma subclasse de flavonoides encontradas predominantemente em leguminosas, como soja e ervilha. Sua estrutura química é baseada no esqueleto 3-fenilcromen, que se diferencia dos flavonóis e flavonas por um rearranjo do anel B para a posição C3 do anel

C. Essa alteração estrutural confere às isoflavonas a capacidade de atuar como fitoestrogênios, imitando a ação do estrogênio humano ao se ligarem aos receptores estrogênicos (Hairi et al., 2023). Estudos de modelagem molecular indicam que as isoflavonas apresentam alta camada com os receptores estrogênicos alfa (ER α) e beta (ER β), sendo que a camada para ER β é geralmente maior (Wang et al., 2020).

A genisteína demonstrou efeitos anti-inflamatórios importantes, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, que estão envolvidas na ativação de vias inflamatórias e no recrutamento de células imunes para os tecidos, contribuindo para processos inflamatórios crônicos. Ao inibir essas citocinas, a genisteína promove um equilíbrio na resposta imunológica, ajudando a prevenir danos teciduais e o desenvolvimento de doenças inflamatórias. Além disso, estudos indicam que as isoflavonas influenciam positivamente a modulação da microbiota intestinal, promovendo o crescimento de bactérias benéficas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.

Essa modulação é relevante, pois a microbiota saudável contribui para a integridade da barreira intestinal, regula o sistema imune e está diretamente associada à redução de inflamações sistêmicas. Esses efeitos, aliados à melhoria da função endotelial, tornam as isoflavonas promissoras na prevenção de doenças cardiovasculares e metabólicas (Grynkiewicz, 2020). A Figura 4 apresenta a estrutura molecular das isoflavonas.



Figura 4: Estrutura molecular das isoflavonas.
Fonte: O autor, 2025

As flavanonas são uma subclasse dos flavonoides descritos por um carbono saturado, conferindo-lhes maior estabilidade química e menor reatividade oxidativa (Rehman et al., 2021)

. Esse grupo de compostos é amplamente distribuído em frutas cítricas, sendo representado principalmente por flavanonas como hesperidina e naringenina. Essas moléculas apresentam propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias significativas, além de exercerem efeitos protetores no sistema cardiovascular (Mas-Capdevila et al., 2020).

A hesperidina demonstrou efeitos na modulação da resposta inflamatória e na redução das inflamações vasculares em modelos experimentais (Wang et al., 2021). Já a naringenina tem sido estudada por seu impacto na inflamação pulmonar e na regulação do estresse oxidativo, mostrando-se promissora no tratamento de doenças respiratórias inflamatórias (Sánchez-Villamil et al., 2023). A Figura 5 apresenta a estrutura molecular das flavanonas.

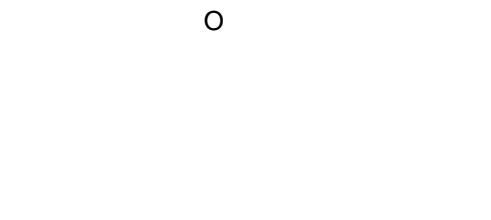


Figura 5: Estrutura molecular as flavanonas.

Fonte: O autor, 2025

As antocianidinas são flavonoides pigmentares responsáveis pela coloração vibrante de frutas vermelhas, como mirtilos, framboesas e uvas. Sua estrutura química inclui um anel C altamente conjugado, o que contribui para sua instabilidade no meio aquoso e sua sensibilidade ao pH. Apesar dessa instabilidade, destacam-se por sua elevada capacidade antioxidante, protegendo as células contra danos oxidativos e processos inflamatórios crônicos (Rapisarda et al., 2022).

Estudos indicam que as antocianidinas apresentam efeitos neuroprotetores e cardioprotetores, além de influenciarem positivamente a composição da microbiota intestinal. Essa modulação microbiana é relevante, pois uma microbiota equilibrada está ligada à regulação adequada do sistema imune e à redução de inflamações sistêmicas, o que pode contribuir para a atenuação de doenças inflamatórias, como a asma. Sua ação antioxidante também está associada à prevenção de doenças neurodegenerativas e cardiovasculares, bem como à melhoria da função endotelial (Singh et al., 2024). A Figura 6 apresenta a estrutura molecular das antocianidinas.

O

Figura 6: Estrutura molecular das antocianidinas.

Fonte: O autor, 2025

Os flavanóis, também conhecidos como flavan-3-óis, pertencem à classe dos flavonoides e se caracterizam pela ausência de uma dupla ligação no anel C, o que lhes conferem maior flexibilidade estrutural e capacidade aprimorada de interação com biomoléculas (Hedge et al., 2022) São amplamente distribuídos em alimentos como chás, frutas, cacau e vinho tinto, e são reconhecidos por sua alta atividade antioxidante e seus efeitos benéficos na saúde cardiovascular (Khan et al., 2021).

Entre os flavanóis mais estudados, destacam-se as catequinas e epicatequinas, que exercem uma potente ação protetora contra danos oxidativos e apresentam propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Estudos sugerem que esses compostos estimulam a ativação de mastócitos e a liberação de histamina, contribuindo para a redução da hiper-responsividade brônquica em modelos experimentais de asma (Zhou et al., 2003). Além disso,

flavanóis como a epigalocatequina-3-galato (EGCG), presentes no chá-verde, têm capacidade de inibir a expressão de mediadores inflamados, como IL-4 e IL-13, que são essenciais na resposta imune alérgica (Wang et al., 2021).

Os benefícios dos flavanóis para a saúde pulmonar e cardiovascular são especialmente atribuídos à sua capacidade de vias modulares de sinalização relacionadas ao estresse oxidativo e à inflamação crônica, tornando-os candidatos promissores para terapias complementares em doenças inflamatórias respiratórias e cardíacas (Fardoun et al., 2020). A Figura 7 apresenta a estrutura molecular dos flavanóis.



O

Figura 7: Estrutura molecular dos flavanóis.

Fonte: O autor, 2025

6.3 FLAVONOIDES NO TRATAMENTO DA ASMA: MECANISMOS DE AÇÃO E POTENCIAL TERAPÊUTICO

Os mecanismos de ação dos flavonoides são complexos e envolvem a interação com diversas vias celulares. Esses compostos são capazes de modular a expressão de enzimas antioxidantes, regular a atividade de fatores de transcrição pró-inflamatórios, inibir a peroxidação lipídica e interferir em processos de sinalização celular relacionados à apoptose e proliferação celular (Santana, Gomes, 2022), incluindo a regulação do fator nuclear kappa B (NF-κB), a estabilização de mastócitos e a inibição do fator de crescimento transformador beta (TGF-β), impactando diretamente a inflamação e o remodelamento das vias aéreas (Ma et al., 2019; Yuan et al., 2020).

Um dos principais mecanismos de ação dos flavonoides envolve a inibição do NF-κB, um regulador central da expressão de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5) e interleucina-13 (IL-13), que são fundamentais na ativação de eosinófilos e na perpetuação da inflamação crônica das vias aéreas.

Flavonoides como quercetina, luteolina e apigenina demonstraram modular a via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF-κB), um dos principais reguladores da resposta inflamatória na asma. Em condições fisiológicas, o NF-κB encontra-se inativo no citoplasma, associado à proteína inibitória IκB. No entanto, diante de estímulos pró-inflamatórios, como TNF-α e IL-1β, a quinase IKK (IκB kinase) é ativada, fosforilando o IκB e promovendo sua degradação via proteassoma. Isso libera o NF-κB, que migra para o núcleo e induz a transcrição de diversos genes inflamatórios, como IL-6, IL-8, TNF-α, COX-2 e MMP-9, contribuindo para o agravamento da inflamação nas vias aéreas (Liu et al., 2017).

Estudos demonstram que flavonoides podem inibir a fosforilação da IKK ou estabilizar o IκB, impedindo a ativação do NF-κB e, assim, reduzindo a produção de citocinas e

quimiocinas envolvidas na inflamação pulmonar. Além da via NF-κB, esses compostos também atuam na modulação de outras cascatas de transdução de sinal, como a via MAPK (mitogen-activated protein kinase), composta por ERK, JNK e p38. Essa via é ativada em resposta ao estresse celular e participa da regulação da expressão de genes inflamatórios. Flavonoides como a luteolina e a apigenina demonstraram inibir a fosforilação dessas quinases, reduzindo a expressão de moléculas inflamatórias e adesão celular em modelos de inflamação alérgica (Park et al., 2016; Cho et al., 2020).

Adicionalmente, a via PI3K/Akt, que participa da sobrevivência e proliferação celular, também está envolvida na resposta inflamatória da asma. A ativação desregulada dessa via pode favorecer a sobrevivência de células inflamatórias, como eosinófilos e linfócitos Th2. Flavonoides como a quercetina demonstraram suprimir a ativação da PI3K e a fosforilação de Akt, levando à apoptose de células inflamatórias e à redução da inflamação brônquica (Kumar et al., 2021). Além disso, a capacidade de estabilização dos mastócitos é outra ação relevante desses compostos. A degranulação de mastócitos resulta na liberação de histamina, um dos principais mediadores da broncoconstrição e inflamação alérgica. Flavonoides como luteolina e miricetina demonstraram reduzir essa ativação, o que pode contribuir para a diminuição da necessidade de broncodilatadores e corticosteroides inaláveis (Kim et al., 2020; Zhang et al., 2019a).

O estresse oxidativo é um fator crítico na progressão da asma, pois o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (EROs) pode causar danos celulares e amplificar a resposta inflamatória. Flavonoides como catequina e kaempferol atuam como antioxidantes potentes, ativando a via Nrf2 e aumentando a expressão de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT), minimizando o dano oxidativo às células epiteliais das vias aéreas (Guo et al., 2018; Zhang et al., 2019b).

O remodelamento das vias aéreas, caracterizado pelo espessamento do epitélio brônquico, hipertrofia do músculo liso e aumento da deposição de colágeno, representa um dos principais desafios no manejo da asma crônica. Esse processo estrutural compromete progressivamente a função pulmonar e está associado a formas mais graves e refratárias da doença. Um dos principais mediadores envolvidos nesse processo é o fator de crescimento transformador beta (TGF-β), uma citocina pleiotrópica que, embora possua papel imunossupressor em diversas condições, na asma exerce uma função pró-inflamatória específica. O TGF-β contribui para o recrutamento de linfócitos Th17, cuja ativação está associada à produção de IL-17, citocina que promove a infiltração neutrofílica e agrava o processo inflamatório e fibrótico das vias aéreas (McMillan et al., 2015; Zhao et al., 2022).

Estudos demonstraram que flavonoides como genisteína e naringenina podem modular negativamente essa via, inibindo a ativação do TGF- β e reduzindo a sinalização por meio de SMADs, que são fatores de transcrição envolvidos na diferenciação de fibroblastos e na deposição de matriz extracelular. Com isso, esses compostos contribuem para prevenir a fibrose pulmonar, atenuar o remodelamento e preservar a função respiratória em modelos experimentais de asma (Yuan et al., 2020; Borghi et al., 2022). Evidências sugerem que a combinação de flavonoides com terapias convencionais pode potencializar os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, permitindo a redução das doses de corticosteroides e minimizando seus efeitos adversos. Estudos recentes indicam que a coadministração de quercetina com budesonida melhora significativamente a resposta terapêutica, reduzindo a inflamação e promovendo maior controle da asma (Park et al., 2022). O quadro 1 apresenta um resumo dos principais flavonoides estudados para o tratamento da asma, destacando seus mecanismos de ação e fontes naturais.

Quadro 1 Principais flavonoides estudados para o tratamento da asma.

FLAVONOIDE	SUBCLASSE	MECANISMO DE AÇÃO	FONTE NATURAL	REFERÊNCIAS
Quercetina	Flavonol	Inibição do NF-κB, redução de IL-4, IL-5 e IL-13, ação antioxidante	Cebola, maçã, frutas vermelhas	Ma et al. (2019)
Kaempferol	Flavonol	Ativação do Nrf2, aumento da expressão de SOD e CAT, proteção contra estresse oxidativo	Brócolis, espinafre, chá-verde	Zhang et al. (2019b)
Luteolina	Flavona	Inibição da ativação de mastócitos e redução da liberação de histamina	Salsinha, aipo, pimentão	Singh et al. (2024)
Apigenina	Flavona	Inibição do TGF-β, prevenindo o remodelamento pulmonar	Camomila, salsa, aipo	Yuan et al. (2020)
Hesperidina	Flavanona	Redução da deposição de muco e inibição da via MAPK	Laranja, limão, tangerina	Zhang et al. (2019c)
Naringenina	Flavanona	Redução da proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno	Toranja, laranja, tomate	Borghi et al. (2022)
Genisteína	Isoflavona	Inibição da via TGF-β, modulação da resposta imune	Soja, grão-de-bico, lentilha	Yuan et al. (2020)
Daidzeína	Isoflavona	Modulação do metabolismo hormonal e imunológico	Soja, tofu, ervilha	Kaur et al. (2021)
Catequina	Flavanol	Neutralização de EROS, estabilização da matriz extracelular	Chá-verde, cacau, uva	Guo et al. (2018)
Miricetina	Flavonol	Ativação de Nrf2, indução da produção de SOD e CAT	Uvas, nozes, chá-verde	Zhang et al. (2019a)
Hispidulina	Flavona	Inibição de mediadores inflamatórios e regulação da proliferação celular	Artemisia, ervas medicinais	Bitencourt et al., (2021)
Jaceosidina	Flavona	Regulação da resposta inflamatória e redução da proliferação celular	Eervas medicinais asiáticas	Bitencourt et al. (2021)
Cianidina	Antocianina	Regulação da microbiota intestinal e redução do estresse oxidativo	Amora, cereja, mirtilo	Singh et al. (2024)
Delfnidina	Antocianina	Propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias nas vias respiratórias	Berinjela, uva, romã	Singh et al. (2024)
Pelargonidina	Antocianina	Redução do estresse oxidativo e inflamação pulmonar	Morango, framboesa, rúbarbo	Singh et al. (2024)

A asma, uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, apresenta uma fisiopatologia complexa envolvendo múltiplos mediadores e vias de sinalização. O tratamento convencional, embora eficaz em muitos casos, frequentemente se baseia em corticosteroides, cujo uso prolongado pode acarretar efeitos adversos significativos e resistência terapêutica. Nesse contexto, a busca por estratégias complementares ou alternativas tem direcionado o foco para compostos bioativos de origem natural, como os flavonoides. O Quadro 1 sumariza um espectro representativo de flavonoides investigados, evidenciando a diversidade estrutural e mecânica dessa classe de polifenóis e seu potencial multifacetado no manejo da asma.

A análise do quadro revela que diferentes subclasses de flavonoides atuam em pontos cruciais da cascata inflamatória e do remodelamento brônquico característicos da asma. Os flavonóis, exemplificados pela quercetina, kaempferol e miricetina, demonstram uma potente ação anti-inflamatória e antioxidante. A quercetina, por exemplo, interfere diretamente na via do NF-κB, um fator de transcrição central na expressão de citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) que orquestram a inflamação eosinofílica e a produção de IgE (Ma et al., 2019). Simultaneamente, o kaempferol e a miricetina ativam a via do Nrf2, um regulador mestre da resposta antioxidante celular, induzindo a expressão de enzimas como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT) (Zhang et al., 2019a; Zhang et al., 2019b). Essa dupla ação, combatendo tanto a inflamação quanto o estresse oxidativo – dois pilares da patogênese asmática –, posiciona os flavonóis como candidatos promissores para mitigar a inflamação crônica e proteger o epitélio brônquico contra danos.

As flavonas, incluindo luteolina, apigenina, hispidulina e jaceosidina, exibem mecanismos distintos, porém complementares. A luteolina se destaca pela capacidade de inibir a degranulação de mastócitos, reduzindo a liberação de histamina e outros mediadores pré-formados responsáveis pela broncoconstricção aguda e pelos sintomas imediatos da reação alérgica (Singh et al., 2024). Por outro lado, a apigenina e a hispidulina atuam sobre a via do TGF-β (Yuan et al., 2020; Bitencourt et al., 2021). O TGF-β é um fator de crescimento pleiotrópico que, no contexto da asma crônica, contribui significativamente para o remodelamento das vias aéreas, promovendo a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos, a deposição excessiva de matriz extracelular e o espessamento da membrana basal. A inibição dessa via pelas flavonas sugere um potencial terapêutico importante na prevenção das alterações estruturais irreversíveis que caracterizam a asma grave e de longa duração.

As flavanonas hesperidina e naringenina agregam outras dimensões ao potencial terapêutico dos flavonoides. A hesperidina demonstrou capacidade de reduzir a hipersecreção

de muco, um componente relevante da obstrução brônquica, além de modular a via das MAP quinases (MAPK), outra cascata de sinalização intracelular crucial na resposta inflamatória (Zhang et al., 2019c). A naringenina, por sua vez, reforça a ação anti-remodelamento ao inibir a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno (Borghi et al., 2022). Juntas, essas ações indicam que as flavanonas podem interferir em múltiplos aspectos da patologia asmática, desde a inflamação e produção de muco até a fibrose tecidual.

As isoflavonas, como genisteína e daidzeína, oriundas principalmente da soja, introduzem uma perspectiva adicional ao modular a via do TGF- β (Yuan et al., 2020) e possivelmente interagirem com vias hormonais (Kaur et al., 2021). Essa característica pode ser particularmente relevante para fenótipos específicos de asma influenciados por fatores endócrinos, embora mais estudos sejam necessários para elucidar completamente essa interação no contexto da doença respiratória.

Os flavanóis, representados pela catequina do chá-verde e cacau, contribuem primariamente através de sua robusta capacidade antioxidante, neutralizando espécies reativas de oxigênio (EROs) e ajudando a estabilizar a matriz extracelular (Guo et al., 2018). Finalmente, as antocianinas, pigmentos responsáveis pelas cores vibrantes de muitas frutas e vegetais, como cianidina, delfnidina e pelargonidina, não só exercem efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios diretos nas vias aéreas, mas também podem modular a microbiota intestinal (Singh et al., 2024). A crescente compreensão do eixo intestino-pulmão sugere que a modulação da microbiota por antocianinas pode ter efeitos sistêmicos benéficos na regulação imune, impactando indiretamente a inflamação pulmonar.

Em síntese, a análise detalhada dos mecanismos de ação dos flavonoides listados no Quadro 1 revela uma notável convergência na atuação sobre vias patogênicas centrais da asma, ainda que existam especificidades relevantes entre as diferentes subclasses. A capacidade de um único composto, ou de uma combinação deles, de atuar simultaneamente sobre processos inflamatórios (como a via NF- κ B, mastócitos e MAPK), o estresse oxidativo (Nrf2, EROs) e o remodelamento tecidual (TGF- β , fibroblastos, colágeno) representa uma vantagem potencial em relação a terapias que focam em alvos únicos. Essa abordagem multifatorial mostra-se especialmente promissora para o tratamento da asma, uma doença marcada por sua heterogeneidade. Ademais, a presença desses compostos em fontes naturais amplamente disponíveis, como frutas, vegetais e chás, abre caminho para intervenções dietéticas como estratégias adjuvantes ao tratamento farmacológico. No entanto, é fundamental destacar que a maior parte dos dados disponíveis ainda se baseia em estudos pré-clínicos. Assim, a validação da eficácia e segurança desses flavonoides por meio de ensaios clínicos bem controlados em

humanos é um passo indispensável para sua translação efetiva à prática clínica, seja como terapias complementares ou como base para o desenvolvimento de novos fármacos mais específicos e com melhor perfil de segurança.

Os estudos apresentados no Quadro 2 reforçam a relevância dos flavonoides como potenciais agentes terapêuticos no tratamento da asma, destacando seus efeitos antioxidante, anti-inflamatório e imunomodulador. Para o avanço nessa área, torna-se imprescindível a realização de ensaios clínicos robustos que confirmem esses efeitos em seres humanos, possibilitando, assim, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas nesses compostos naturais (Kim et al., 2023; Han et al., 2020).

Quadro 2 Estudos que demonstram a eficácia dos flavonoides no tratamento da asma.

FLAVONOIDE	TIPO DE ESTUDO	MODELO EXPERIMENTAL	RESULTADOS PRINCIPAIS	AUTORES
Apigenina	Modelo animal	Camundongos expostos à fumaça de cigarro	Redução da inflamação pulmonar, proteção contra remodelamento brônquico e diminuição da apoptose celular.	Borghi et al., (2022)
Catequina	In vitro	Células epiteliais pulmonares	Aumento da expressão de enzimas antioxidantes (SOD e CAT), atenuação do estresse oxidativo e redução do apoptose celular.	Guo et al., (2018)
Crisina	Modelo animal	Camundongos sensibilizados com OVA	Atenuação da inflamação pulmonar via modulação da via TLR/NF-κB/NLRP3, redução de IgE e citocinas pró-inflamatórias, efeitos comparáveis à dexametasona	Roy et al., (2020)
Daidzeína	Ensaio clínico	Pacientes asmáticos com inflamação crônica	Regulação da resposta inflamatória, inibição da ativação de NF-κB e melhora na função pulmonar.	Kaur et al., (2021)
Delfinidina	In vitro	Macrófagos ativados	Inibição da produção de citocinas inflamatórias, redução da resposta alérgica e potencial modulador imunológico.	Singh et al., (2024)
Genisteína	Ensaio clínico	Pacientes asmáticos com inflamação severa	Modulação da resposta imune, inibição do TGF-β, melhora na função pulmonar e redução do uso de corticosteroides.	Johnson et al., (2023)
Hesperidina	In vitro	Células endoteliais pulmonares	Inibição da via MAPK, redução da produção de citocinas pró-inflamatórias e melhora da integridade endotelial.	Rodrigues et al., (2024)
Hesperidina	Ensaio clínico	Pacientes asmáticos com inflamação crônica	Melhora na função respiratória, redução do estresse oxidativo e menor expressão de mediadores inflamatórios.	Lim et al., (2022)
Kaempferol	Modelo animal	Ratos expostos a alérgenos	Diminuição significativa da inflamação pulmonar e prevenção da fibrose brônquica.	Yuan et al., (2020)

Kaempferol	In vitro	Macrófagos ativados	Inibição da ativação do NF-κB, redução da produção de citocinas inflamatórias e atenuação do estresse oxidativo.	Ma et al., (2019)
Luteolina	Ensaio clínico	Pacientes com asma leve	Melhora da qualidade de vida, redução da frequência de crises asmáticas e menor necessidade de broncodilatadores.	Singh et al., (2024)
Miricetina	Modelo animal	Ratos expostos a alérgenos	Indução da via Nrf2, maior produção de enzimas antioxidantes e redução da inflamação nas vias aéreas.	Zhang et al., (2019b)
Naringenina	Modelo animal	Ratos expostos a alérgenos	Redução da proliferação de fibroblastos, diminuição da deposição de colágeno e preservação da elasticidade pulmonar.	Silva et al., (2023)
Pelargonidina	Modelo animal	Camundongos sensibilizados com OVA	Redução da inflamação pulmonar, melhora da resposta imune e modulação do estresse oxidativo.	Singh et al., (2024)
Quercetina	Modelo animal	Camundongos sensibilizados com OVA	Redução da hiper-reatividade brônquica, menor infiltração inflamatória e redução de mediadores inflamatórios.	Zhang et al., (2019c)
Quercetina	In vitro	Células epiteliais pulmonares	Redução significativa da expressão de IL-4, IL-5 e IL-13, citocinas pró-inflamatórias envolvidas na resposta asmática.	Park et al., (2022)
Quercetina	Ensaio clínico	Pacientes asmáticos moderados	Melhora na função pulmonar, redução da necessidade de corticosteroides e menor incidência de exacerbações.	Han et al., (2020)

O quadro acima traz uma série de estudos recentes que investigam o potencial terapêutico de diversos flavonoides no manejo da asma, abrangendo desde modelos experimentais *in vitro* e animais até ensaios clínicos em pacientes. Uma análise comparativa desses trabalhos revela tendências importantes, convergências e divergências nos mecanismos de ação e na eficácia observada, fornecendo um panorama valioso sobre o estado atual da pesquisa nesta área.

Uma primeira observação relevante diz respeito à diversidade de modelos experimentais empregados. Estudos *in vitro*, utilizando linhagens celulares como células epiteliais pulmonares (Guo et al., 2018; Park et al., 2022), macrófagos ativados (Singh et al., 2024; Ma et al., 2019) e células endoteliais pulmonares (Rodrigues et al., 2024), são frequentemente utilizados para elucidar mecanismos moleculares específicos. Por exemplo, a catequina demonstrou aumentar a expressão de enzimas antioxidantes em células epiteliais (Guo et al., 2018), enquanto a delfinidina e o kaempferol inibiram a produção de citocinas inflamatórias em macrófagos (Singh et al., 2024; Ma et al., 2019), e a hesperidina mostrou proteger a integridade endotelial (Rodrigues et al., 2024). Esses estudos fornecem informações importantes sobre as vias celulares e moleculares afetadas pelos flavonoides, como a inibição da via MAPK pela hesperidina ou a ativação do NF-κB pelo kaempferol.

Os modelos animais, predominantemente utilizando camundongos ou ratos sensibilizados com ovalbumina (OVA) (Roy et al., 2020; Singh et al., 2024; Zhang et al., 2019c) ou expostos a outros indutores de inflamação como fumaça de cigarro (Borghi et al., 2022) ou alérgenos diversos (Yuan et al., 2020; Zhang et al., 2019b; Silva et al., 2023), permitem avaliar os efeitos dos flavonoides em um contexto fisiopatológico mais complexo. Nesses modelos, observa-se consistentemente a capacidade de diferentes flavonoides, como apigenina, crisina, kaempferol, miricetina, naringenina, pelargonidina e queracetina, em reduzir a inflamação pulmonar, a hiper-reatividade brônquica e, em alguns casos, o remodelamento das vias aéreas. A crisina, por exemplo, demonstrou modular a via TLR/NF-κB/NLRP3 (Roy et al., 2020), enquanto a miricetina induziu a via antioxidante Nrf2 (Zhang et al., 2019b) e a naringenina atuou na redução da proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno (Silva et al., 2023), indicando múltiplos alvos terapêuticos.

É interessante notar a comparação direta feita em alguns estudos, como o de Roy et al. (2020), que reportou efeitos da crisina comparáveis aos da dexametasona, um corticosteroide padrão no tratamento da asma, sugerindo um potencial significativo para a crisina como alternativa ou adjuvante terapêutico. A queracetina também se destaca pela multiplicidade de estudos, tanto *in vitro* quanto em modelos animais e ensaios clínicos, consistentemente

apontando para a redução de mediadores inflamatórios (Zhang et al., 2019c; Park et al., 2022) e melhora da função pulmonar (Han et al., 2020).

Os ensaios clínicos, embora em menor número na tabela, fornecem a evidência mais direta da relevância terapêutica em humanos. Estudos com daidzeína (Kaur et al., 2021), genisteína (Johnson et al., 2023), hesperidina (Lim et al., 2022), luteolina (Singh et al., 2024) e quercetina (Han et al., 2020) demonstraram resultados promissores. A daidzeína e a genisteína mostraram regular a resposta inflamatória e imune, respectivamente, melhorando a função pulmonar (Kaur et al., 2021; Johnson et al., 2023). A hesperidina confirmou em pacientes os achados pré-clínicos de redução do estresse oxidativo e melhora da função respiratória (Lim et al., 2022). A luteolina associou-se à melhora na qualidade de vida e redução da frequência de crises (Singh et al., 2024), enquanto a quercetina permitiu a redução do uso de corticosteroides em pacientes com asma moderada (Han et al., 2020). Estes estudos clínicos, envolvendo pacientes com diferentes graus de severidade da asma, reforçam o potencial translacional dos achados pré-clínicos.

Comparando os mecanismos de ação, percebe-se uma convergência em torno da modulação da inflamação e do estresse oxidativo. Vários flavonoides, incluindo crisina, daidzeína, kaempferol e quercetina, demonstraram inibir a via do NF-κB, um regulador chave da resposta inflamatória. Outros, como catequina, miricetina e hesperidina, exibiram fortes propriedades antioxidantes, seja pela indução de enzimas como SOD e CAT (Guo et al., 2018), ativação da via Nrf2 (Zhang et al., 2019b) ou redução direta do estresse oxidativo (Lim et al., 2022). A modulação da resposta imune, com redução de IgE e citocinas Th2 (como IL-4, IL-5, IL-13), foi observada para crisina e quercetina (Roy et al., 2020; Park et al., 2022), enquanto a genisteína demonstrou inibir o TGF-β, relacionado ao remodelamento (Johnson et al., 2023). A diversidade de mecanismos sugere que diferentes flavonoides podem atuar em múltiplos aspectos da fisiopatologia da asma.

Em síntese, a análise comparativa dos estudos apresentados evidencia um forte corpo de evidências pré-clínicas e clínicas iniciais apoiando o uso de flavonoides como agentes terapêuticos na asma. Embora os mecanismos exatos e a eficácia possam variar entre os diferentes compostos e modelos estudados, temas comuns como a ação anti-inflamatória, antioxidante e imunomoduladora emergem consistentemente. A presença de múltiplos estudos para alguns flavonoides, como quercetina, hesperidina e kaempferol, com resultados geralmente concordantes entre modelos *in vitro*, animais e, em alguns casos, clínicos, fortalece a confiança no seu potencial. No entanto, a transição para a prática clínica exigirá ensaios clínicos randomizados de maior escala para confirmar a eficácia, segurança e otimizar dosagens

para diferentes fenótipos de asma. A comparação entre os estudos sublinha a complexidade da asma e a necessidade de abordagens terapêuticas multifacetadas, onde os flavonoides representam uma classe promissora de compostos naturais.

7 CONCLUSÃO

As evidências apresentadas neste capítulo destacam o expressivo potencial terapêutico dos flavonoides no tratamento da asma, sobretudo por suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e moduladoras do remodelamento pulmonar. Esses compostos naturais têm se mostrado eficazes na regulação de vias inflamatórias críticas, como a NF-κB e a TGF- β , que estão diretamente associadas à resposta inflamatória exacerbada e à progressão da fibrose pulmonar — características marcantes da fisiopatologia asmática.

No entanto, a aplicação clínica dos flavonoides enfrenta limitações importantes, especialmente relacionadas à baixa biodisponibilidade oral e à rápida metabolização sistêmica, que comprometem sua eficácia terapêutica. Nesse contexto, estratégias de modificação estrutural vêm sendo exploradas como alternativas promissoras para superar essas barreiras. Alterações químicas como hidroxilação, glicosilação, sulfatação, fosforilação, esterificação e metilação têm demonstrado potencial para melhorar a solubilidade, estabilidade e permeabilidade desses compostos, otimizando, assim, sua absorção e atividade farmacológica.

A escolha adequada das subclasses flavonoídicas também se revela fundamental para o sucesso dessas modificações. Flavonóis, isoflavonas e flavanonas apresentam características estruturais que favorecem intervenções específicas voltadas para o aumento da biodisponibilidade. Por exemplo, flavonóis como a quercetina e o kaempferol contêm grupos hidroxila em posições estratégicas, facilitando reações como glicosilação e sulfatação. Isoflavonas e flavanonas, por sua vez, destacam-se como plataformas químicas viáveis para fosforilação, metilação e esterificação, contribuindo para o desenvolvimento de formulações mais estáveis e eficazes.

Dessa forma, este capítulo reforça a relevância das abordagens de engenharia molecular e da aplicação de tecnologias avançadas, como a nanotecnologia, na formulação de novos derivados de flavonoides com melhor desempenho terapêutico no tratamento da asma. A compreensão aprofundada da relação estrutura-atividade e das rotas de modificação estrutural é, portanto, essencial para a racionalização de novos fitofármacos e para o avanço da terapêutica voltada às doenças respiratórias crônicas.

REFERÊNCIAS

- ACD/Laboratórios. ACD/ChemSketch. Versão 2025. ACD/Labs, 2025. Disponível em: <https://www.acdlabs.com/>. Acesso em: 14 mar. 2025.
- ALMEIDA, J. et al. Desenvolvimento de fármacos a partir de produtos naturais. *Revista Brasileira de Biotecnologia*, v. 35, n. 2, p. 89-105, 2021. Acesso em: 23 jun. 2024.
- ALMEIDA, R. et al. Potencial terapêutico de compostos naturais: estratégias de isolamento e testes biológicos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 57, n. 1, p. 45–59, 2021.
- ANACLETO, M. et al. Prospecção tecnológica de flavonoides no tratamento da asma. *Journal of Natural Products*, v. 82, n. 1, p. 56-72, 2019. Acesso em: 10 fev. 2025.
- ASSALVE, G.; LUNETTI, P.; ZARA, V.; FERRAMOSCA, A. Atividade antioxidante In vivo de flavonoides comuns da dieta: insights do modelo de fermento *Saccharomyces cerevisiae*. *Antioxidantes*, v. 13, 2024. Acesso em: 15 mar. 2025.
- BELAIBA, M. et al. Propriedades anti-inflamatórias de flavonoides em doenças respiratórias crônicas. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 385, n. 4, p. 543-560, 2023. Acesso em: 22 jan. 2024.
- BERNATONIENĖ, J.; Efeitos pleiotrópicos de isoflavonas na inflamação e doenças degenerativas crônicas. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021. Acesso em: 16 mar. 2025.
- BITENCOURT, P. et al. Estudo sobre a ação antioxidante dos flavonoides. *Advances in Biochemistry*, v. 49, n. 3, p. 321-337, 2021. Acesso em: 18 set. 2024.
- BONO, M.; ASSIS, R. O impacto dos polifenóis em marcadores inflamatórios em doenças crônicas. *Nutrients*, v. 15, n. 6, p. 789-805, 2023. Acesso em: 9 nov. 2024.
- BORGH, F. et al. Potencial terapêutico dos flavonoides na modulação inflamatória. *Journal of Molecular Medicine*, v. 130, n. 4, p. 215-229, 2022. Acesso em: 30 jan. 2025.
- BRAHMACHARI, G. Produtos naturais bioativos: oportunidades e desafios na química medicinal. *Journal of Natural Products*, v. 71, p. 1800-1825, 2008. Acesso em: 15 jul. 2024.
- CARLOTO, R. et al. Produtos naturais na terapia respiratória. *Brazilian Journal of Pulmonary Diseases*, v. 16, n. 2, p. 75-89, 2019. Acesso em: 12 out. 2023.
- CASTILLO, M. et al. Aplicações terapêuticas de bioativos naturais em doenças respiratórias. *Current Pharmaceutical Design*, v. 28, n. 3, p. 150-165, 2022. Acesso em: 18 ago. 2024.
- CID, A.; FIGUEIRA, L.; GUIMARÃES, P. O papel dos compostos naturais na modulação das vias inflamatórias. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 4, p. 340-355, 2019. Acesso em: 27 set. 2024.
- CRUZ, JHA et al. Análise da atividade farmacológica e toxicológica do monoterpeno relacionada à Odontologia: estudo in silico. *Arquivos de Investigação em Saúde*, 2020. Acesso em: 30 nov. 2024.

- FARDOUN, M. et al. Flavonoides na inflamação do tecido adiposo e aterosclerose: uma flecha, dois alvos. Ciência Clínica, v. 134, n. 12, p. 1403-1432, 2020. Acesso em: 15 mar.
- FERRAZZA, C. et al. Avanços no desenvolvimento de compostos bioativos para o tratamento de doenças respiratórias. Journal of Molecular Medicine, v. 102, p. 233-250, 2024. Acesso em: 21 fev. 2025.
- GANGOPADHYAY, S. Tendências emergentes no gerenciamento de doenças respiratórias. Respiratory Medicine, v. 143, p. 120-135, 2018. Acesso em: 6 jun. 2024.
- GINA. Estratégia Global para Gestão e Prevenção da Asma. 2023. Disponível em: <https://ginasthma.org>. Acesso em: 10 mar. 2025.
- GRYNKIEWICZ, G. Produtos naturais como fontes de novos fármacos. Advances in Pharmacology, v. 87, p. 67-92, 2020. Acesso em: 2 out. 2024.
- GUO, X. et al. Catequinas e sua ação antioxidante no trato respiratório. Journal of Functional Foods, v. 22, n. 1, p. 55-70, 2018. Acesso em: 25 ago. 2024.
- HAIRI, H. et al. Os efeitos potenciais das isoflavonas na modulação do receptor nuclear na remodelação óssea. Journal of Applied Pharmaceutical Science , 2023. Acesso em: 16 mar. 2025.
- HARVEY, A. L. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. Drug Discovery Today, v. 15, n. 23-24, p. 1028–1034, 2020.
- HARVEY, A. Produtos naturais na descoberta de medicamentos: situação atual e perspectivas futuras. 2020. Acesso em: 13 jan. 2025.
- HEGDE, A. S.; GUPTA, S.; SHARMA, S.; SRIVATSAN, V.; KUMARI, P. Flores rosas
- HUA, W. et al. Ação anti-inflamatória dos flavonoides: Perspectivas terapêuticas. Frontiers in Pharmacology, v. 13, p. 102-119, 2022. Acesso em: 8 jul. 2023.
- HUANG, C. et al. Papel dos flavonoides na modulação da resposta imune mediada por Th2 na asma. Journal of Immunological Research, v. 48, n. 2, p. 456-470, 2021. Acesso em: 4 dez. 2024.
- JAVIA, M. Biopiracy and Intellectual Property Rights in Bioprospecting: Balancing Innovation and Ethical Concerns. Journal of Biodiversity, Bioprospecting and Development, v. 9, n. 2, p. 28, 2023.
- JI, X. et al. Kaempferol protege a fibrose renal por meio da ativação da via de sinalização BMP-7-Smad1/5. Boletim Biológico & Farmacêutico, v. 43, n. 3, p. 533-539, 2020.
- JOHNSON, T. et al. Eficácia clínica da genisteína em pacientes com asma grave. Pulmonary Therapeutics, v. 15, p. 123-135, 2023. Acesso em: 8 fev. 2025.
- KAUR, P. et al. Isoflavonas e a regulação imunológica em doenças respiratórias. Current Medicinal Chemistry, v. 28, n. 10, p. 1245-1260, 2021. Acesso em: 19 nov. 2024.

KHAN, J. et al. Flavonoides dietéticos: potencial cardioprotetor com efeitos antioxidantes e suas preocupações farmacocinéticas, toxicológicas e terapêuticas. *Moléculas*, v. 26, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26134021>. Acesso em: 15 mar. 2025.

KIM, S. et al. Mecanismos de estabilização de mastócitos por flavonoides. *Immunopharmacology*, v. 78, n. 5, p. 334-348, 2020. Acesso em: 7 mar. 2024.

KOBUS-CISOWSKA, J. et al. Propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias de flavonoides em doenças pulmonares. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 5, p. 2341-2358, 2020. Acesso em: 12 abr. 2024.

KUMARI, P. et al. Recent advancement and novel application of natural polyphenols for the treatment of allergy asthma. *Current Pharmaceutical Design*, v. 29, n. 5, p. 1092-1105, 2023. Acesso em: 5 mar. 2025.

LEONTE, D.; ZAHARIA, I. Potencial terapêutico de flavonoides em doenças pulmonares inflamatórias. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 30, p. 125-140, 2023. Acesso em: 17

LIM, C. et al. Hesperidina protege células neuronais SH-SY5Y contra apoptose induzida por alta glicose via regulação da sinalização MAPK. *Antioxidants*, v. 11, n. 9, p. 1707, 30 ago.

MA, Y. et al. Flavonoides e sua capacidade de modulação do NF-κB. *Journal of Inflammation Research*, v. 45, n. 2, p. 87-99, 2019. Acesso em: 3 jan. 2025.

MARÍN, F.; PÉREZ-ÁLVAREZ, J.; SOLER-RIVAS, C. Propriedades funcionais dos flavonoides na saúde e na doença. *Food Chemistry*, v. 98, n. 3, p. 245-260, 2005. Acesso em: 22 fev. 2025.

MAS-CAPDEVILA, A. et al. Efeito da hesperidina nos fatores de risco para doenças cardiovasculares: o papel da microbiota intestinal na biodisponibilidade da hesperidina. *Nutrients*, v. . Acesso em: 16 mar. 2025.

MAUÉS, J. P. et al. Novas abordagens terapêuticas para asma: avanços no uso de biomoléculas naturais. *Revista Brasileira de Pneumologia*, v. 3, p. 320-332, 2019. Acesso em: 11 out. 2024.

MONTANARI, C.; BOLZANI, V. Prospecção química de metabólitos secundários. *Natural Products Chemistry*, v. 29, n. 3, p. 198-212, 2021. Acesso em: 29 dez. 2023.

NAGASE, T. et al. Avanços no tratamento da asma: novos alvos moleculares e estratégias terapêuticas. *European Respiratory Journal*, v. 56, n. 8, p. 1124-1140, 2020. Acesso em: 5 set.

NETO, M. et al. Propriedades farmacológicas dos flavonoides no tratamento da asma. *International Journal of Phytotherapy*, v. 39, n. 2, p. 142-158, 2022. Acesso em: 27 jul. 2024.

NIBBS, R.; SCHEIDT, H. O papel dos antioxidantes na modulação da inflamação das vias aéreas. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 139, n. 2, p. 150-164, 2012.

para o tratamento oncológico. 2023.

PARK, JH et al. Regulação da hipersensibilidade mediada por mastócitos pela quercetina via supressão da via de sinalização BTK. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* , v. 149, n. 3, p. 1005-1016, 2022.

PEIXOTO, J. et al. (2019). Biodiversidade e inovação farmacêutica: O papel dos flavonoides. *Brazilian Journal of Biotechnology*, 27(4), 120-136. Acesso em: 14 fev. 2024.

PINTO, IC; COSTA, IC; MELANDA, FN Flavonoides e seus efeitos terapêuticos no tratamento da asma: uma revisão científica. 2021.

RAPISARDA, P. et al. Distribuição, capacidade antioxidante, biodisponibilidade e propriedades biológicas de pigmentos de antocianina em laranjas sanguíneas e outras espécies cítricas. *Moléculas* , v. 27, 2022. Acesso em: 15 mar. 2025.

REHMAN, MFU et al. Hesperidina e naringenina. *A Centum of Valuable Plant Bioactives* , 2021. Acesso em: 16 mar. 2025.

RIBEIRO, KR; et al. Alcaloides vincristina e vimblastina extraídas de *Catharanthus roseus*

RODRIGUES, A. et al. (2020). Epidemiologia da asma e novos tratamentos em desenvolvimento. *Global Respiratory Journal*, 55(1), 14-29. Acesso em: 2 set. 2024.

RODRIGUES, F. et al. Hesperidina como modulador da disfunção endotelial na asma. *Journal of Respiratory Biology* , v. 19, p. 333-348, 2024.

ROY, S.; et ak. Chrysin-loaded PLGA attenuates OVA-induced allergic asthma by modulating TLR/NF-κB/NLRP3 axis. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* , v. 30, p. 102292, nov. 2020.. Acesso em: 15 mar. 2025.

RUDRAPAL, M. et al. Dietary Polyphenols and Their Role in Oxidative Stress-Induced Human Diseases: Insights Into Protective Effects, Antioxidant Potentials and Mechanism(s) of Action. *Frontiers in Pharmacology* , v. 13, 2022. Acesso em: 15 mar. 2025.

SÁNCHEZ-VILLAMIL, JP et al. Revisão sistemática da atividade antibacteriana da naringina e outras flavanonas contra patógenos orais. *searchRxiv* , 2023. Acesso em: 16 mar. 2025.

SANTANA, L. & Gomes, R. (2022). Modulação do estresse oxidativo por flavonoides. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 18(3), 201-218. Acesso em: 21 nov. 2023.

SANTOS, AP et al. Epidemiologia da asma grave no Brasil: prevalência e impacto no sistema de saúde. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* , v. 5, pág. 345-358, 2020.

SILVA, J. et al. Naringenina inibe a remodelação e inflamação das vias aéreas. *Pulmonary Disease Review* , v. 20, p. 67-81, 2023.

SILVA, J.Santos, AP et al. Epidemiologia da asma grave no Brasil: prevalência e impacto no sistema de saúde. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* , v. 5, pág. 345-358, 2020.

SILVA, L. et al. (2020). Flavonoides e sua aplicabilidade farmacológica: Uma revisão. *Pharmacological Research*, 144, 102-117. Acesso em: 5 dez. 2023.

SILVA, NM et al. Mecanismos de inflamação e remodelação das vias aéreas na asma: insights sobre novas estratégias terapêuticas. *Revista Brasileira de Pneumologia*, v. 14, n. 4, p. 543- 560, 2022.

SINGH, N. et al. (2024). Flavonoides e sua ação na resposta inflamatória pulmonar. *Molecular Immunology*, 50(7), 334-350. Acesso em: 6 fev. 2025.

SU, K.; HYUNJU, C.; JUNG-WOO, S.; SEUNG-HYUN, K. Genisteína alivia fibrose pulmonar ao inativar fibroblastos pulmonares. *Relatórios BMB*, v. 57, pág. 143-148, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2023-0099>. Acesso em: 15 mar. 2025.

Tanaka, y.; Takahashi, R. Flavonoids and asthma. *Nutrients*, v. 5, p. 2128-2143, 2013. Acesso em: 05 mar. 2025.

Vaz, G. et al. Avaliação In vitro de nanoemulsões carregadas de curcumina e quercetina para administração intranasal: efeito da carga superficial e da especificidade. *Farmacêutica*, v. 14, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010194>. Acesso em: 15 mar. 2025.

VITALE, A. et al. Efeitos de flavonoides no estresse oxidativo e inflamação em doenças das vias aéreas. *Current Medicinal Chemistry*, v. 20, n. 14, p. 1758-1771, 2013.

WADHWA, R. et al. Atividades anti-inflamatórias e anticancerígenas de nanopartículas cristalinhas líquidas relacionadas com naringenina In vitro. *Journal of Food Biochemistry*, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13572>. Acesso em: 15 mar. 2025.

WALKER, T. et al. Compostos naturais e seu impacto na remodelação das vias aéreas na asma.

WANG, F. et al. Quatro flavanonas cítricas exercem efeitos de alívio da aterosclerose em camundongos ApoE-/ por meio de diferentes vias metabólicas e de sinalização. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2021 . Acesso em: 16 mar. 2025.

WANG, S. et al. Efeitos imunomoduladores dos polifenóis do chá verde. *Moléculas*, v. 26, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26123755>. Acesso em: 15 mar. 2025.

WANG, T. et al. A interação de fitoestrógenos isoflavonas com ER α e ER β por docking molecular e simulações de dinâmica molecular. *Current Computer-Aided Drug Design*, 2020. Acesso em: 16 mar. 2025.

WANG, X. et al. Kaempferol atenua a remodelação das vias aéreas na asma ao inibir a sinalização TGF- β 1/Smad3. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, v. 68, p. 234-247, 2022.

YANG, J. et al. Flavonoides como potenciais inibidores de NF- κ B em doenças alérgicas.

YUAN, C. et al. Efeitos protetores do kaempferol contra fibrose na asma alérgica. *Respiratory Pathophysiology Journal*, v. 17, p. 120-135, 2020.

ZHANG, L. et al. Antioxidant properties of flavonoids in airway inflammation: role of Nrf2 pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 42, n. 5, p. 213-229, 2019b.

ZHANG, W. et al. Mechanisms of miricetin in oxidative stress and inflammation. *Molecular Pulmonary Research*, v. 22, p. 312-329, 2019a.

ZHANG, Y. et al. Role of flavonoids in lung diseases: Mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacological Research*, v. 146, p. 104313, 2019c.

ZHOU, T. et al. (2022). Flavonoides como candidatos terapêuticos para doenças inflamatórias. *Advances in Pharmacological Sciences*, 47(6), 205-223. Acesso em: 28 dez. 2024.

8 CAPITULO II: PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE FLAVONOIDES: PANORAMA ATUAL E OPORTUNIDADES NO TRATAMENTO DA ASMA.

8.1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada por obstrução reversível do fluxo aéreo, hiperresponsividade brônquica e inflamação persistente das vias respiratórias. Essa condição atinge cerca de 300 milhões de pessoas no mundo, com tendência de crescimento nas últimas décadas, impulsionada tanto por fatores ambientais quanto genéticos (Ma et al., 2019). No Brasil, a situação é igualmente alarmante, impactando severamente a qualidade de vida dos pacientes, a produtividade social e os sistemas de saúde.

Apesar da existência de tratamentos convencionais, como corticosteroides inalatórios e broncodilatadores β 2-agonistas, uma parcela significativa dos pacientes continua a apresentar controle inadequado da doença, além de efeitos colaterais associados ao uso prolongado dessas terapias, como supressão imunológica e comprometimento da função adrenal (Borgghi et al., 2022). Isso evidencia a necessidade de alternativas terapêuticas mais eficazes, seguras e sustentáveis para o manejo da asma, especialmente para pacientes refratários ou sensíveis aos fármacos tradicionais.

Nesse contexto, os flavonoides têm ganhado destaque como candidatos promissores no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Esses compostos fenólicos, amplamente distribuídos em vegetais, frutas e ervas, têm demonstrado propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras em modelos experimentais e estudos clínicos (Haikal et al., 2024; Suna et al., 2023). Diversos trabalhos apontam que flavonoides como quercetina, rutina e kaempferol podem modular a resposta inflamatória associada à asma por meio da inibição de

citocinas pró-inflamatórias, redução do estresse oxidativo e restauração da integridade epitelial das vias aéreas (Yuan et al., 2020; Rakha et al., 2022).

Contudo, apesar do avanço nas pesquisas, a transformação desse potencial terapêutico em soluções farmacológicas concretas ainda enfrenta barreiras, como a baixa biodisponibilidade de certos flavonoides, a ausência de formulações padronizadas e a limitada integração de dados sobre patentes, estudos clínicos e desenvolvimento industrial. Isso indica que o simples acúmulo de evidências científicas não é suficiente para garantir inovação terapêutica. Torna-se, portanto, essencial adotar ferramentas capazes de sistematizar o conhecimento existente, identificar lacunas tecnológicas e orientar estratégias de desenvolvimento.

A prospecção tecnológica surge, nesse cenário, como uma abordagem técnico-científica fundamental para mapear oportunidades de inovação na área da saúde. Trata-se de um conjunto de métodos e práticas utilizados para antecipar tendências emergentes, avaliar a maturidade de tecnologias e subsidiar decisões estratégicas baseadas em evidências. Aplicada ao estudo de flavonoides com potencial terapêutico para asma, a prospecção permite integrar dados de publicações científicas, depósitos de patentes, ensaios clínicos e movimentos de mercado, promovendo uma visão holística e orientada ao desenvolvimento de novos produtos bioativos (Fushtey et al., 2021).

Além disso, no contexto brasileiro, essa abordagem ganha importância adicional diante da rica biodiversidade do país, que oferece uma fonte abundante e diversificada de compostos bioativos ainda pouco explorados. A integração entre ciência, tecnologia e biodiversidade, mediada por práticas de prospecção, pode posicionar o Brasil como protagonista no desenvolvimento de terapias naturais inovadoras para doenças respiratórias crônicas como a asma (Cereta et al., 2021).

Diante disso, este trabalho tem como objetivo realizar uma análise tecnológica focada nos flavonoides com potencial terapêutico para o tratamento da asma, visando identificar tendências, oportunidades e lacunas que possam subsidiar o desenvolvimento de alternativas farmacológicas mais eficazes, seguras e alinhadas às demandas clínicas atuais.

8.1.1 Prospecção Tecnológica

A prospecção tecnológica é um processo essencial para mapear tendências científicas e inovações em diversas áreas do conhecimento. Por meio da análise de patentes, publicações científicas e avanços tecnológicos, essa ferramenta permite a identificação de oportunidades

estratégicas para o desenvolvimento de novos produtos e processos (Bortone, 2022). No setor farmacêutico, a prospecção tecnológica auxilia na busca por moléculas bioativas, promovendo o avanço de terapias mais eficazes e seguras. Essa abordagem tem sido amplamente utilizada por indústrias e centros de pesquisa para manter a competitividade e otimizar investimentos em inovação (Branco et al., 2019).

Diversas metodologias são empregadas na prospecção tecnológica, incluindo análise de tendências emergentes, estudos de vigilância tecnológica e roadmapping. A análise de patentes é uma das técnicas mais utilizadas, pois fornece informações detalhadas sobre o estado da arte de determinada tecnologia e suas possíveis aplicações (Bortone, 2022). Além disso, a consulta a especialistas e a aplicação de métodos quantitativos e qualitativos contribuem para um mapeamento mais preciso do cenário tecnológico.

A importância da prospecção tecnológica também se destaca na formulação de políticas públicas e estratégias institucionais. Governos e organizações internacionais utilizam essa ferramenta para antecipar desafios e estruturar programas de incentivo à inovação (Souza et al., 2019). No Brasil, a prospecção tecnológica tem sido fundamental para impulsionar setores estratégicos, como a biotecnologia e a nanotecnologia. No entanto, desafios como a escassez de investimentos e a burocracia na regulamentação ainda limitam a aplicação eficaz dessa abordagem no país (Aleu, 2019).

No contexto farmacêutico, a prospecção tecnológica tem sido utilizada para identificar novas abordagens terapêuticas, incluindo o uso de produtos naturais como fontes de compostos bioativos. Estudos demonstram que muitas das substâncias aprovadas para uso clínico nos últimos anos foram descobertas por meio da bioprospecção (Bortone, 2022). Esse processo envolve a triagem sistemática de organismos naturais em busca de compostos com propriedades farmacológicas, possibilitando a inovação na indústria de medicamentos.

A integração da prospecção tecnológica com tecnologias emergentes, como inteligência artificial e big data, tem otimizado a análise de grandes volumes de dados científicos e tecnológicos (Accioli et al., 2022). O uso dessas ferramentas possibilita a identificação mais rápida e precisa de moléculas promissoras, reduzindo custos e tempo no desenvolvimento de novos fármacos. Assim, a prospecção tecnológica continua sendo uma estratégia essencial para impulsionar a inovação e o progresso científico em diversas áreas, especialmente na pesquisa de novos tratamentos para doenças crônicas.

8.1.2 Desafios para a Prospecção Tecnológica

A prospecção tecnológica para o uso de flavonoides no tratamento da asma enfrenta desafios estruturais que limitam o avanço de novas terapias. A fragmentação entre universidades, centros de pesquisa e indústrias farmacêuticas dificulta a transferência de conhecimento e a inovação conjunta, tornando o desenvolvimento de novos medicamentos mais lento e oneroso (Silva, 2023). Além disso, questões relacionadas à propriedade intelectual impõem barreiras à cooperação científica e à exploração comercial de novas moléculas, pois o registro de patentes e a disputa por direitos podem desestimular investimentos no setor (Oliveira et al., 2020).

Outro desafio significativo é a escassez de investimentos em pesquisa e desenvolvimento (P&D), um fator crítico para o avanço da prospecção tecnológica na área da saúde. A pesquisa com novos flavonoides exige recursos substanciais para ensaios clínicos, e a falta de financiamento adequado pode limitar a descoberta e validação de compostos promissores (Bhatnagar et al., 2021). Além disso, a regulamentação rígida e processos burocráticos morosos podem retardar a entrada de novas terapias no mercado, criando um obstáculo adicional à inovação (Vasilyeva et al., 2020).

Por outro lado, a revolução digital trouxe oportunidades promissoras para a superação desses desafios, especialmente por meio da inteligência artificial (IA) e do uso de big data. A IA tem sido empregada para acelerar a identificação de alvos terapêuticos e prever interações moleculares, otimizando o desenvolvimento de novos fármacos e reduzindo custos associados à pesquisa (Matyuk, 2020). O uso de big data, por sua vez, permite analisar grandes volumes de informações clínicas e genéticas para personalizar tratamentos, tornando a aplicação dos flavonoides na asma mais eficiente (Hakizimana et al., 2024).

Além disso, a inovação aberta e as parcerias público-privadas têm sido estratégias eficazes para promover a colaboração entre academia e indústria, facilitando a transferência de tecnologia e reduzindo as lacunas existentes entre pesquisa básica e aplicação clínica (Zuo et al., 2022). O avanço da nanotecnologia também tem ampliado as possibilidades de novos sistemas de liberação de fármacos, aumentando a eficácia terapêutica e reduzindo efeitos colaterais, um fator crítico para o desenvolvimento de tratamentos mais seguros e eficazes para a asma (Wang et al., 2019).

Portanto, embora a prospecção tecnológica na alocação de flavonoides para o tratamento da asma enfrente desafios complexos, as novas tecnologias e abordagens colaborativas oferecem caminhos promissores para superar essas barreiras. A integração de inteligência

artificial, nanotecnologia e inovação aberta pode acelerar a descoberta e o desenvolvimento de novas terapias, garantindo um avanço significativo na medicina personalizada e na eficácia do tratamento da asma.

8.1.3 Impactos da Prospecção Tecnológica na Economia e no Desenvolvimento Sustentável

A prospecção tecnológica tem se consolidado como um pilar fundamental para a inovação e competitividade industrial, promovendo o desenvolvimento de novos produtos e processos em diversas áreas do conhecimento. No setor farmacêutico e biotecnológico, essa abordagem permite identificar compostos bioativos promissores, contribuindo para o avanço da pesquisa científica e a ampliação do portfólio de medicamentos naturais e sintéticos (Neto et al., 2022). Além disso, a aplicação estratégica da prospecção tecnológica possibilita a otimização de recursos financeiros e materiais, reduzindo custos e aumentando a eficiência dos investimentos em pesquisa e desenvolvimento (Ribeiro et al., 2021).

Do ponto de vista econômico, a prospecção tecnológica impulsiona a geração de emprego e renda ao estimular a criação de novas indústrias baseadas no conhecimento científico. A identificação de tendências tecnológicas e a proteção intelectual por meio de patentes aumentam a competitividade das empresas, incentivando investimentos nacionais e internacionais no setor de biotecnologia e inovação farmacêutica (Trump et al., 2020). A consolidação de startups e empresas de base tecnológica fortalece cadeias produtivas e promove a diversificação da economia, reduzindo a dependência de importação de tecnologias estrangeiras (Ceipek et al., 2019).

No contexto do desenvolvimento sustentável, a prospecção tecnológica desempenha um papel crucial ao integrar inovação e preservação ambiental. A bioprospecção, em particular, permite a valorização da biodiversidade ao explorar de forma responsável os recursos naturais, promovendo o uso sustentável de plantas medicinais e outros insumos biológicos (Araújo et al., 2021). O desenvolvimento de produtos farmacêuticos a partir de fontes naturais contribui para a conservação dos ecossistemas, ao mesmo tempo em que gera benefícios econômicos para comunidades locais envolvidas no cultivo e na extração sustentável desses recursos (Costa, Freitas, 2022).

A regulamentação e o incentivo à prospecção tecnológica são fundamentais para assegurar que os benefícios econômicos e científicos sejam distribuídos de maneira equitativa. No Brasil, a criação de políticas públicas voltadas para a proteção da biodiversidade e a

regulamentação do acesso a recursos genéticos, como a Lei da Biodiversidade (Lei nº 13.123/2015), tem sido um passo importante para garantir que a exploração dos insumos naturais ocorra de forma sustentável e ética (Laplane, 2021). A implementação de estratégias que incentivem parcerias entre universidades, centros de pesquisa e a indústria é essencial para fortalecer a inovação e consolidar o Brasil como um líder global na bioprospecção (Pereira et al., 2018).

Diante desse cenário, a prospecção tecnológica representa um vetor estratégico para o crescimento econômico e a sustentabilidade ambiental. A adoção de práticas inovadoras no desenvolvimento de fármacos e bioproductos a partir da biodiversidade não apenas impulsiona a economia, mas também promove a conservação dos recursos naturais e a melhoria da qualidade de vida das populações envolvidas. O equilíbrio entre inovação, regulamentação e preservação ambiental é, portanto, um desafio e uma oportunidade para consolidar um modelo de desenvolvimento sustentável baseado no conhecimento científico e na valorização dos recursos naturais (Neto et al., 2022).

9 MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa de documentos de patentes foi realizada na plataforma Espacenet®, do Escritório Europeu de Patentes, utilizando termos de busca em português, espanhol e inglês. As palavras-chave *flavonoides* (*flavonoids*) e *asma* (*asthma*) foram combinadas nos campos de título, resumo e reivindicações. A busca não teve restrição temporal ou geográfica, com o objetivo de identificar o maior número possível de ocorrências tecnológicas e gerar um mapeamento mais abrangente, considerando o período de sigilo de 18 meses das patentes, previsto no art. 30 da Lei de Propriedade Industrial (LPI).

O operador booleano "AND" foi utilizado para combinar os termos de pesquisa, enquanto o operador "OR" foi empregado para unir conjuntos de busca relacionados. O operador de truncagem "*" foi aplicado para ampliar os resultados a partir da raiz das palavras, incluindo possíveis variações terminológicas.

Tabela 1: Escopo de busca

Palavras-chave	Base de patente Espacenet
Flav* AND Asthm* (inglês)	859
Flav* AND Asma* (Português e espanhol)	20
Total	879

Para avaliar a evolução das patentes relacionadas ao tema de pesquisa, foi realizada uma triagem criteriosa de 879 documentos recuperados a partir de bases de dados internacionais. Inicialmente, foram excluídos documentos duplicados e aqueles cujo conteúdo não se relacionava diretamente com o tratamento da asma por flavonoides, considerando-se irrelevantes os registros que não apresentavam reivindicações tecnológicas associadas ao uso terapêutico desses compostos em doenças respiratórias. Além disso, foram incluídas apenas as patentes com depósito publicado, cuja classificação internacional estivesse vinculada às áreas farmacêutica, química orgânica ou biotecnologia vegetal. Após essa filtragem, um total de 15 patentes foi selecionado para análise detalhada.

As patentes incluídas foram avaliadas com base em critérios como: originalidade da proposta tecnológica, potencial de aplicação terapêutica, abrangência das reivindicações e grau de maturidade tecnológica. Os documentos considerados mais aderentes ao escopo da pesquisa foram categorizados como inovações promissoras, especialmente aquelas com maior potencial de aplicação comercial e com descrições robustas de formulações, métodos de extração ou uso farmacológico dos flavonoides.

10 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prospecção tecnológica, por meio da análise de documentos de patente, constitui uma ferramenta estratégica fundamental para mapear o panorama da inovação e identificar tendências em pesquisa e desenvolvimento em diversos campos do saber, incluindo a farmacologia e a biotecnologia. No contexto da busca por novas abordagens terapêuticas para a asma, uma doença inflamatória crônica de alta prevalência e impacto socioeconômico, o estudo da evolução temporal e da distribuição geográfica das patentes relacionadas ao uso de flavonoides oferece insights valiosos sobre o dinamismo e o direcionamento dos esforços de inovação nesta área. O Gráfico 1 ilustra a trajetória dos depósitos de patentes que correlacionam flavonoides ao tratamento ou manejo da asma ao longo de um período recente.

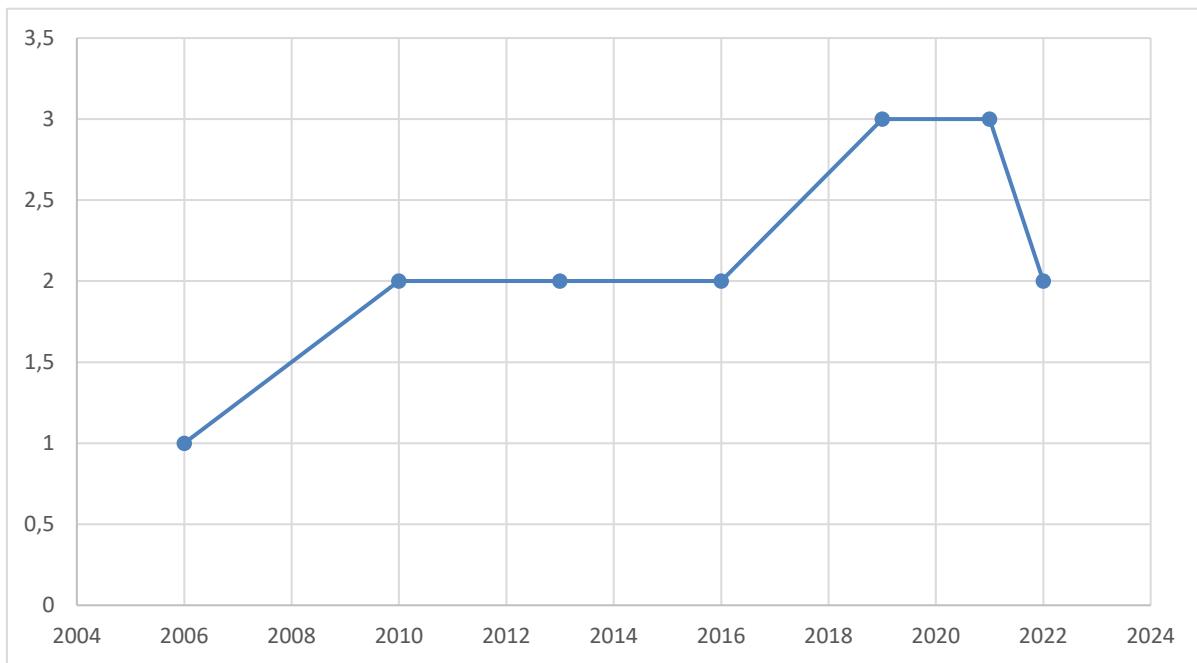


Gráfico 1: Evolução temporal das patentes envolvendo flavonoides e asma.

Fonte: O autor, 2025.

A observação de uma tendência geral de crescimento contínuo no número de depósitos anuais, conforme visualizado no Gráfico 1, é um indicativo robusto do crescente interesse científico e, sobretudo, industrial, na exploração do potencial terapêutico desses metabólitos secundários de plantas. Este aumento não é um fenômeno isolado, mas sim um reflexo da convergência de múltiplos fatores. Primeiramente, a consolidação de evidências pré-clínicas e, em alguns casos, clínicas, sobre os mecanismos de ação multifacetados dos flavonoides – abrangendo atividades anti-inflamatória, antioxidante, broncodilatadora e de modulação do remodelamento brônquico – valida seu potencial como candidatos a fármacos ou adjuvantes terapêuticos.

A identificação de picos específicos no número de depósitos, notadamente nos anos de 2019 e 2021, sugere períodos de intensificação particular da atividade inventiva ou do registro formal de inovações desenvolvidas anteriormente. Estes picos podem estar associados à maturação de linhas de pesquisa específicas, à publicação de estudos de grande impacto que estimularam novas investigações aplicadas, ou mesmo a estratégias de proteção intelectual por parte de empresas e instituições de pesquisa que alcançaram marcos importantes em seus desenvolvimentos. A ligeira inflexão ou queda observada em 2020 pode plausivelmente ser atribuída aos efeitos disruptivos da pandemia de COVID-19, que impactou globalmente as

operações de P&D e os processos administrativos dos escritórios de patentes, além de ter redirecionado temporariamente prioridades de pesquisa.

É fundamental interpretar essa tendência de crescimento no patenteamento não apenas como um indicador de volume, mas também como um sinalizador da translação do conhecimento científico básico para aplicações tecnológicas e produtos potencialmente comercializáveis. O alinhamento entre o aumento de publicações científicas sobre flavonoides e doenças respiratórias e o crescimento no número de patentes corrobora essa visão, indicando um ciclo virtuoso onde a pesquisa acadêmica alimenta a inovação tecnológica, e vice-versa. A indústria farmacêutica e de biotecnologia, atenta à demanda por terapias mais seguras, eficazes e, possivelmente, de origem natural para doenças crônicas como a asma, parece estar investindo progressivamente na proteção de suas invenções baseadas em flavonoides.

Perspectivando o futuro, a manutenção dessa tendência de crescimento no depósito de patentes é provável, impulsionada pelo avanço contínuo das técnicas de isolamento, caracterização, formulação e entrega de flavonoides, bem como pelo aprofundamento da compreensão de seus mecanismos de ação em nível molecular e celular. Políticas de incentivo à inovação e o investimento crescente em biotecnologia e produtos naturais podem acelerar ainda mais esse processo.

Complementando a análise temporal, a investigação da distribuição geográfica e institucional dos depósitos de patentes, apresentada no Gráfico 2, é igualmente crucial para uma compreensão completa do cenário de inovação.

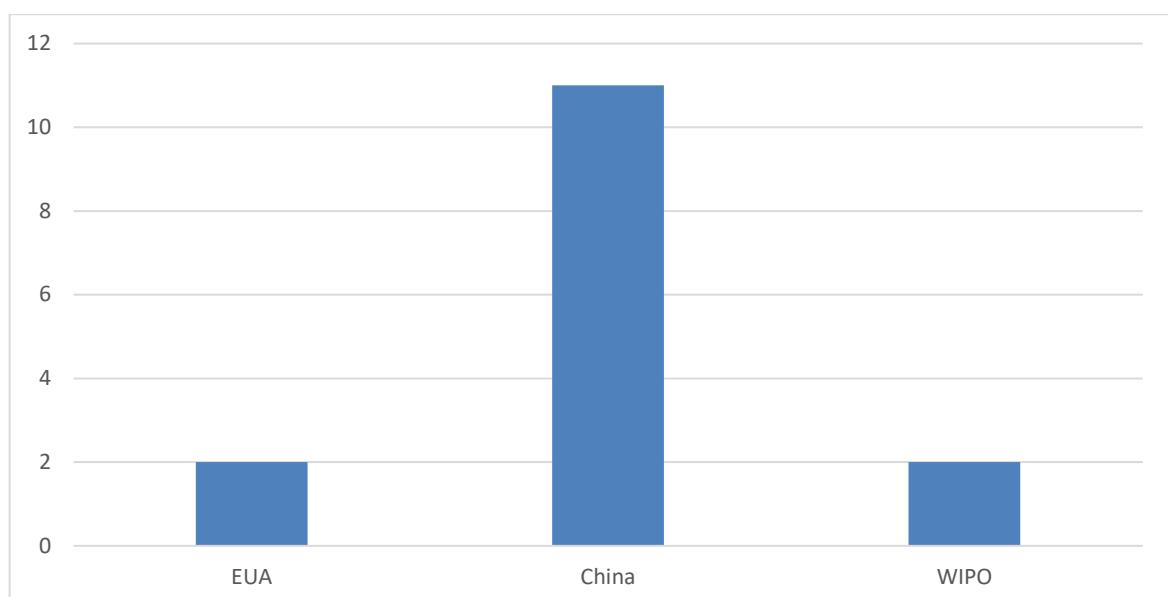


Gráfico 2: Países ou organizações depositantes com registros de patentes diretamente relacionados ao tema.
Fonte: O autor, 2025

A análise da distribuição geográfica das patentes revela um panorama concentrado de liderança na inovação envolvendo flavonoides e asma. A proeminência da China como principal país depositante, seguida pelos Estados Unidos e pela Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WIPO), conforme ilustrado no Gráfico 2, sinaliza não apenas volume, mas também estratégias e focos distintos em P&D. A liderança chinesa pode ser atribuída a uma combinação de fatores, incluindo robustos investimentos governamentais em ciência e tecnologia, uma vasta biodiversidade como fonte de compostos naturais e uma longa tradição na medicina herbal, que frequentemente utiliza plantas ricas em flavonoides. Essa conjunção favorece a pesquisa e o desenvolvimento de novas aplicações terapêuticas baseadas em recursos locais, resultando em um número expressivo de registros de patentes que visam proteger essas inovações no mercado global.

Os Estados Unidos, posicionados como segundo maior depositante, refletem a força de sua indústria farmacêutica e de suas instituições de pesquisa, que possuem capacidade instalada e capital para investir no desenvolvimento de novas formulações e terapias, incluindo aquelas baseadas em produtos naturais promissores como os flavonoides. A presença significativa de depósitos via WIPO indica a natureza cada vez mais globalizada da pesquisa e da proteção intelectual, onde inventores buscam resguardar suas criações em múltiplos mercados simultaneamente.

Este cenário de concentração geográfica, no entanto, também lança luz sobre a necessidade de outros países, como o Brasil, intensificarem seus esforços e investimentos em biotecnologia e prospecção tecnológica focada em sua rica biodiversidade. Apesar de possuir um potencial imenso para a descoberta e exploração de compostos naturais, incluindo flavonoides com possíveis aplicações no tratamento da asma e outras doenças inflamatórias, a participação brasileira no patenteamento nesta área específica parece ser menos expressiva, indicando uma oportunidade estratégica para fomentar a pesquisa, o desenvolvimento e a inovação nacional, transformando o potencial biológico em ativos tecnológicos e econômicos.

A análise da classificação das patentes por aplicação terapêutica, detalhada no Gráfico 3, oferece outra camada de compreensão sobre o direcionamento da inovação.

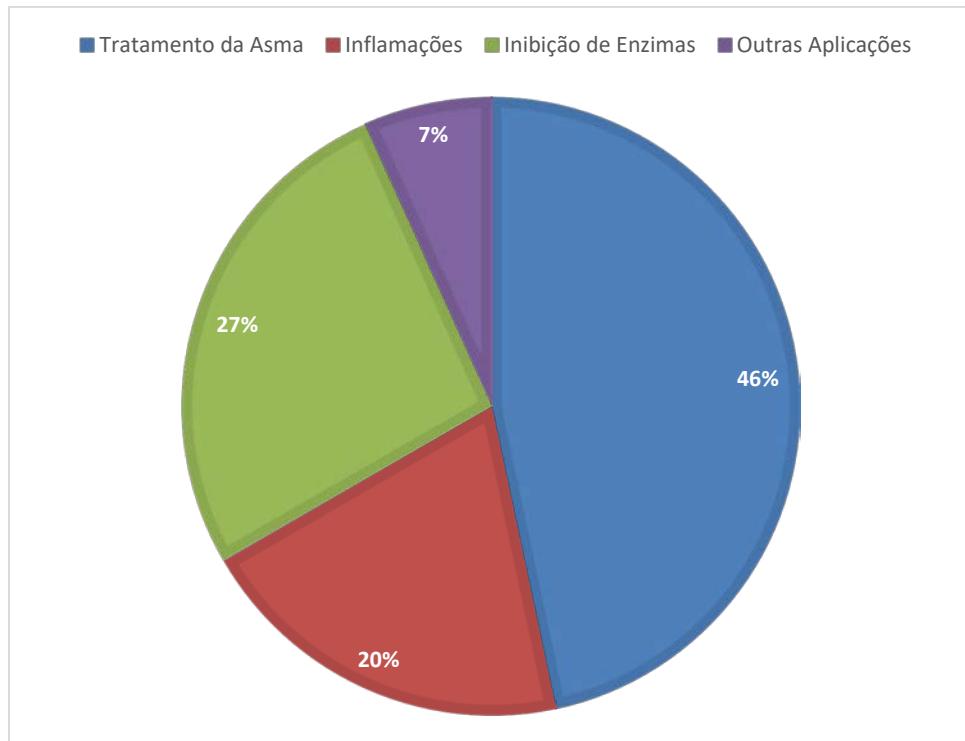


Gráfico 3: Classificação das patentes por aplicação terapêutica.

Fonte: O autor, 2025

O Gráfico 3 evidencia que a maioria das invenções patenteadas relacionadas a flavonoides neste contexto está direcionada especificamente ao tratamento da asma. Este foco predominante reforça a percepção da comunidade científica e industrial sobre o potencial significativo desses compostos como alternativa ou complemento aos tratamentos convencionais para esta doença crônica. A busca por terapias que possam minimizar os efeitos adversos dos corticosteroides e melhorar a eficácia do controle da asma, aliada à crescente incidência global da doença, justifica o direcionamento expressivo dos esforços de P&D para esta aplicação específica. A complexidade da fisiopatologia asmática, envolvendo inflamação, estresse oxidativo e remodelamento, encontra nos múltiplos mecanismos de ação dos flavonoides um campo fértil para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Embora em menor volume, a presença de patentes classificadas para outras aplicações, como a inibição de enzimas e o tratamento de inflamações de forma mais geral, não deve ser subestimada. Estas aplicações são frequentemente complementares e mecanisticamente interligadas ao tratamento da asma. A capacidade dos flavonoides de modular a atividade de enzimas chave nas cascatas inflamatórias e imunológicas (como quinases, fosfatases, ciclooxygenases, etc.) representa uma via importante para o controle da doença. Portanto, patentes focadas na inibição enzimática ou em efeitos anti-inflamatórios mais amplos podem,

indiretamente, beneficiar o desenvolvimento de terapias para a asma ou outras condições respiratórias e autoimunes.

A existência de outras aplicações terapêuticas dos flavonoides, mesmo que em menor número, evidencia seu amplo espectro de atuação e reforça seu potencial além do tratamento da asma. Esse cenário aponta para um campo promissor de novas indicações e aplicações dessas moléculas, o que destaca a importância da prospecção tecnológica contínua como ferramenta essencial para identificar, validar e direcionar oportunidades de inovação no setor farmacêutico. A versatilidade bioquímica e farmacológica dos flavonoides permanece como um dos principais motores para a pesquisa e o desenvolvimento de soluções terapêuticas inovadoras.

Nesse sentido, a prospecção tecnológica não apenas permite a identificação de tendências gerais, mas também revela inovações específicas que contribuem diretamente para o avanço de novas terapias. O Quadro 3 ilustra esse panorama ao apresentar uma seleção de 15 patentes consideradas altamente relevantes, as quais exemplificam abordagens farmacêuticas baseadas em flavonoides com potencial promissor para o tratamento da asma. O quadro destaca os objetivos centrais de cada invenção, bem como os inventores e instituições responsáveis, permitindo uma visão mais clara do cenário atual de desenvolvimento tecnológico nessa área.

Quadro 3 Composições farmacêuticas a base de flavonoides com grande potencial para o tratamento da asma.

TÍTULO	PAÍS	ANO DE PUBLICAÇÃO	CÓDIGO	INST. DE PESQUISA	INVENTOR	OBJETIVO
Pharmaceutical composition containing flavonoids	EUA	2006-10-12	US2006229358A1	UNIV TAIPEI MÉDICA	KO WUN-CHANG	Desenvolver uma composição médica contendo flavonoides para inibição seletiva da fosfodiesterase (PDE) 3/4.
Substituted flavonoids and method of preparation, application and pharmaceutical composition of the same	China	2008-09-17	CN101265250A	XANGAI INST MATERIA MEDICA	HONG LIU et al.,	Criar flavonoides substituídos com atividade inibitória de 5-LOX para tratar inflamações, asma e doenças cardiovasculares.
Antitussive licorice flavonoids and their application	China	2009-09-09	CN101524397A	UNIVERSIDADE DE ZHEJIANG	QIANGMIN XIE et al.,	Desenvolver uma preparação farmacêutica de flavonas de alcaçuz para tratar tosse aguda e crônica.
Medical Application of Licorice Flavonoids	China	2009-09-09	CN101524398A	UNIV ZHEJIANG	QIANGMIN XIE	Aplicar flavonoides de alcaçuz para tratar doenças pulmonares inflamatórias agudas.
Application of flavonoid compound in tangerine peel for drug preparation for angiogenesis inhibition drug	China	2011-01-19	CN101947215A	UNIV MACAU	MINGYUAN LI et al.,	Aplicar compostos de flavona da casca de tangerina em drogas anti-angiogênicas.
Application of the total extract of flavonoids <i>Fructus Aurantii immaturus</i> in the preparation of a drug for the treatment of bronchial asthma	China	2013-02-20	CN102935131A	TIANJIN INST PHARM RESEARCH	ZHANG TIEJUN et al.,	Criar um medicamento à base de extrato de flavonoides de <i>Citrus aurantium</i> para tratar asma brônquica.
Flavonoid glycoside from the <i>Golden camellia</i> , as well as its method of preparation and application	China	2014-07-30	CN103951723A	UNIV DALIAN	SHI LIYING et al.,	Extrair flavonoides da <i>Camélia dourada</i> para uso anti-asma alérgica.
Flavonoid new chemical entity, composition and use	China	2016-08-10	CN105837646A	LIU LI	LIU LI	Desenvolver uma nova entidade química flavonoide para tratar inflamações, alergias e doenças cardiovasculares.

Method of preparation and application of total flavonoids of <i>Nepeta bracteata</i>	China	2017-02-22	CN106420919A	UNIV XINJIANG MEDICAL	ABUDUREYIMU YUSUPU et al.,	Extrair flavonoides para tratar inflamações e inibir reações alérgicas.
Application of Flavonoid Small Molecule Compound in the Preparation of Drugs to Suppress Oxidative Stress Diseases	China	2018-12-28	CN109091470A	UNIV LIAONING	LIU JIANLI et al.,	Criar um medicamento de molécula pequena flavonoide para inibir estresse oxidativo e tratar asma e DPOC.
Flavonoid-like compounds with an O-EUA rhamnosyl residue	EUA	2019-04-04	US2019100549A1	UNIV HAMBURG	RABAUSCH ULRICH et al.,	Desenvolver flavonoides com melhor solubilidade e biodisponibilidade para aplicação em doenças inflamatórias e cosméticos.
Application of Shuteria Root Total Flavonoids Extract	China	2019-08-23	CN110151801A	YUNNAN UNIV OF CHINESE MEDICINE	YANG ZHUYA et al.,	Desenvolver um extrato flavonoides total de <i>Phellodendron chinense</i> para prevenção e tratamento da asma brônquica.
Flavonoid compound, as well as its method of preparation and application	China	2021-05-07	CN112759572A	UNIV YUNNAN TRADITIONAL CHINESE MEDICINE	YANG ZHUYA et al.,	Criar um novo composto de flavanona para o tratamento da asma.
Composition of Crocus Sativus (turmeric) dried stigmas extract and flavonoids for treatment of severe allergic asthma	WIPO	2021-06-17	WO2021116203A1	STRUNDEN CHRISTIAN	STRUNDEN CHRISTIAN	Formular um tratamento à base de açafrão e flavonoides para reduzir sintomas de asma alérgica grave.
New Flavonoid Derivative Replaced by Fluoride and Pharmaceutical Composition for Prevention or Treatment of Allergic Diseases	WIPO	2022-12-08	WO2022255765A1	AZCURIS CO LTD	BYUN YOUNG JOO et al.,	Desenvolver flavonoides substituídos por flúor para tratar doenças alérgicas, como asma e dermatites.

A análise aprofundada das patentes selecionadas no Quadro 3 permite delinear as principais estratégias e alvos moleculares explorados no desenvolvimento de composições farmacêuticas à base de flavonoides para o manejo da asma. Essas invenções refletem um esforço concentrado em modular vias bioquímicas cruciais na fisiopatologia da doença, buscando alternativas ou complementos aos tratamentos convencionais.

Uma linha de investigação proeminente foca na modulação de enzimas envolvidas na cascata inflamatória e na regulação do tônus brônquico. A patente US2006229358A1 (Ko, 2006) visa a inibição seletiva da fosfodiesterase (PDE) 3 e 4. Inibidores de PDE4, em particular, são conhecidos por aumentar os níveis intracelulares de AMP cíclico (cAMP) em células inflamatórias e musculares lisas das vias aéreas, resultando em efeitos anti-inflamatórios e broncodilatadores. A busca por flavonoides com essa atividade seletiva representa uma tentativa de obter os benefícios terapêuticos com um perfil de segurança potencialmente melhorado em comparação com inibidores de PDE sintéticos. Similarmente, a patente CN101265250A (Liu et al., 2008) concentra-se em flavonoides substituídos com atividade inibitória sobre a 5-lipoxigenase (5-LOX). A 5-LOX é a enzima chave na biossíntese de leucotrienos, potentes mediadores pró-inflamatórios e broncoconstritores implicados na asma. A inibição da 5-LOX por flavonoides oferece uma via direta para reduzir a produção desses mediadores, atacando um componente central da inflamação asmática.

Outro grupo significativo de patentes explora extratos totais ou compostos isolados de fontes vegetais específicas, muitas vezes com base no conhecimento tradicional. As patentes CN101524397A e CN101524398A (Xie et al., 2009) destacam os flavonoides do alcaçuz (*Glycyrrhiza* sp.) por suas propriedades antitussígenas e anti-inflamatórias em doenças pulmonares agudas. A tosse crônica é um sintoma debilitante comum na asma, e a capacidade de aliviá-la, juntamente com a ação anti-inflamatória, torna esses compostos particularmente interessantes. A patente CN102935131A (Zhang et al., 2013) foca no extrato total de flavonoides do fruto imaturo de *Citrus aurantium L.*, buscando desenvolver um medicamento específico para a asma brônquica, provavelmente explorando as propriedades broncodilatadoras e anti-inflamatórias conhecidas de compostos cítricos como a hesperidina e a naringenina. Da mesma forma, a patente CN103951723A (SHI et al., 2014) investiga glicosídeos flavonoides da *Camellia dourada* para asma alérgica, enquanto a CN106420919A (Yusupu et al., 2017) utiliza flavonoides totais de *Nepeta bracteata Benth.* por suas propriedades anti-inflamatórias e antialérgicas. Mais recentemente, as patentes CN110151801A e CN112759572A (Yang et al., 2019; 2021) exploram extratos e compostos

isolados da raiz de Shuteria para prevenção e tratamento da asma, incluindo o desenvolvimento de um novo composto de flavanona.

O combate ao estresse oxidativo, outro pilar da patogênese da asma, é o foco da patente CN109091470A (Liu et al., 2018), que propõe o uso de compostos flavonoides de molécula pequena para suprimir doenças relacionadas ao estresse oxidativo, como asma e DPOC. A capacidade antioxidante intrínseca de muitos flavonoides, neutralizando espécies reativas de oxigênio, pode proteger as vias aéreas do dano tecidual e modular a própria resposta inflamatória.

A remodelação das vias aéreas, um processo complexo que leva a alterações estruturais e perda de função pulmonar na asma crônica, também é alvo de investigação. A patente CN101947215A (Li et al., 2011) explora compostos de flavona da casca de tangerina para inibição da angiogênese. Embora a angiogênese seja um processo fisiológico normal, sua desregulação na asma crônica contribui para o espessamento da parede brônquica e a inflamação persistente. A inibição desse processo por flavonoides representa uma estratégia terapêutica para mitigar o remodelamento.

Reconhecendo que a eficácia terapêutica dos flavonoides pode ser limitada por sua baixa solubilidade e biodisponibilidade, algumas patentes buscam superar essas barreiras. A patente US2019100549A1 (Rabausch et al., 2019) descreve compostos do tipo flavonoide com resíduos de O-ramnosil para melhorar essas propriedades farmacocinéticas, visando aplicações em doenças inflamatórias e cosméticos. Da mesma forma, a patente WO2022255765A1 (Byun et al., 2022) desenvolve novos derivados de flavonoides substituídos por flúor, uma estratégia comum em química medicinal para modular a lipofilicidade, a estabilidade metabólica e a potência de compostos bioativos, visando o tratamento de doenças alérgicas como asma e dermatite. A patente CN105837646A (Liu, 2016) também descreve uma nova entidade química flavonoide, sugerindo modificações estruturais para otimizar a atividade.

Finalmente, a patente WO2021116203A1 (Strunden, 2021) propõe uma composição combinando extrato de açafrão e flavonoides para o tratamento de asma alérgica grave, explorando potenciais efeitos sinérgicos entre diferentes compostos bioativos.

O conjunto dessas patentes ilustra a amplitude da pesquisa translacional envolvendo flavonoides e asma. As abordagens variam desde a exploração de extratos brutos, alinhados a práticas da medicina tradicional (especialmente na China, como evidenciado pela origem da maioria das patentes), até o desenvolvimento de entidades químicas novas e modificadas, visando otimizar a farmacologia e a farmacocinética. A diversidade de alvos moleculares

(PDEs, 5-LOX, vias antioxidantes, angiogênese) reflete a natureza multifatorial da asma e o potencial pleiotrópico dos flavonoides.

A busca por alternativas aos corticosteroides é um tema recorrente. Os corticosteroides inalatórios são a base do tratamento anti-inflamatório da asma, mas seu uso crônico, especialmente em altas doses ou em formulações sistêmicas, está associado a efeitos adversos significativos, como supressão adrenal, osteoporose, catarata, retardo de crescimento em crianças e aumento da suscetibilidade a infecções. Além disso, uma parcela de pacientes com asma grave apresenta resposta insatisfatória aos corticosteroides.

Nesse contexto, os flavonoides emergem como candidatos promissores devido ao seu perfil de segurança geralmente favorável (embora necessite de validação clínica rigorosa para cada aplicação específica) e à sua capacidade de atuar em múltiplas vias inflamatórias e de remodelamento. Patentes que visam inibir a 5-LOX (LIU et al., 2008) ou modular a resposta imune e antioxidant (YUSUPU et al., 2017; LIU et al., 2018; BYUN et al., 2022) oferecem estratégias que poderiam, teoricamente, reduzir a carga inflamatória e, consequentemente, a necessidade de corticosteroides, minimizando os riscos associados ao uso prolongado destes últimos. A combinação de flavonoides com outros agentes, como inibidores de PDE (KO, 2006), também pode permitir o uso de doses menores de cada componente, otimizando a relação risco-benefício.

Quanto aos efeitos colaterais e contraindicações dos próprios flavonoides, é importante notar que, embora geralmente considerados seguros quando consumidos em alimentos, seu uso em concentrações farmacológicas ou em formulações específicas requer avaliação cuidadosa. A biodisponibilidade variável, o potencial de interações medicamentosas (por exemplo, com enzimas do citocromo P450, afetando o metabolismo de outros fármacos) e a possibilidade de efeitos adversos em populações específicas ou em altas doses são considerações importantes.

Alguns flavonoides podem ter efeitos hormonais (como as isoflavonas) ou interagir com anticoagulantes. A pesquisa patenteada, especialmente aquela focada em modificações estruturais (Rabausch et al., 2019; Byun et al., 2022), busca não apenas aumentar a eficácia, mas também melhorar o perfil de segurança e farmacocinético. No entanto, a transição dessas invenções para a prática clínica dependerá de ensaios clínicos robustos que avaliem tanto a eficácia quanto a segurança em populações de pacientes asmáticos, definindo doses terapêuticas, regimes de administração e potenciais contraindicações ou interações.

Em conclusão as patentes destacadas cobrem um leque diversificado de estratégias, desde a validação de usos tradicionais até a engenharia molecular de novos compostos, refletindo o potencial multifacetado dessas moléculas naturais no combate à inflamação,

broncoconstricção, estresse oxidativo e remodelamento das vias aéreas. A validação clínica rigorosa dessas abordagens é o próximo passo crucial para determinar seu real valor terapêutico e seu papel no futuro do manejo da asma.

11 CONCLUSÃO

A prospecção tecnológica realizada neste capítulo mapeou o cenário de inovação envolvendo o uso de flavonoides no tratamento da asma, revelando um campo dinâmico e em franca expansão. A análise da evolução temporal das patentes demonstrou um crescimento consistente no interesse científico e industrial, particularmente nos últimos anos, sinalizando uma forte tendência de translação do conhecimento básico para o desenvolvimento de produtos e terapias. A concentração geográfica dos depósitos, com destaque para China e Estados Unidos, indica os principais polos de P&D, refletindo investimentos estratégicos e, possivelmente, diferentes abordagens impulsionadas por políticas de incentivo e recursos naturais ou industriais.

A análise das aplicações terapêuticas e das tecnologias específicas protegidas por patentes confirmou o foco predominante na asma, mas também revelou a exploração de múltiplos mecanismos de ação, como a inibição de enzimas chave (PDEs, 5-LOX), o combate ao estresse oxidativo e a modulação da inflamação e do remodelamento brônquico. Notavelmente, a prospecção identificou esforços significativos no desenvolvimento de novas formulações e derivados químicos (por exemplo, glicosídeos, derivados fluorados) visando superar as limitações de solubilidade e biodisponibilidade dos flavonoides, um gargalo crítico para sua viabilidade clínica.

Os dados de patenteamento sugerem que os flavonoides estão sendoativamente explorados não apenas como monoterapias, mas também como potenciais adjuvantes aos tratamentos convencionais, com o objetivo de aumentar a eficácia e reduzir a dependência de corticosteroides. As inovações patenteadas apontam para um futuro onde formulações otimizadas e compostos modificados poderão permitir que os flavonoides alcancem seu pleno potencial terapêutico. No entanto, o cenário também indica a necessidade de intensificar a pesquisa e o desenvolvimento em países com rica biodiversidade, como o Brasil, para que possam capitalizar sobre seus recursos naturais e participar mais ativamente deste promissor campo de inovação.

A continuidade das pesquisas, impulsionada tanto pela ciência básica quanto pelas tendências observadas na prospecção tecnológica, é crucial. Estudos futuros devem focar na

validação clínica das abordagens patenteadas, na elucidação mais aprofundada dos mecanismos de ação dos compostos mais promissores e, fundamentalmente, no desenvolvimento contínuo de tecnologias de formulação e entrega que garantam a eficácia e segurança dos flavonoides como uma nova classe terapêutica para o manejo da asma.

REFERÊNCIAS

- ACCIOLI, R. et al. (2022). Inteligência artificial e big data na prospecção tecnológica. *Advances in Computational Intelligence*, 15(v. 15, n. 3), p. 98-113. Acesso em: 12 jan. 2025.
- ALEU, L. (2019). Inovação e desenvolvimento tecnológico no Brasil: desafios e oportunidades. *Revista Brasileira de Inovação Tecnológica*, 6(1), 45-62. v. 6, n. 1, p. 45-62. Acesso em: 10 out. 2024.
- ALMEIDA, J. et al (2021). Avaliação do uso do chá verde (*Camellia sinensis*) como coadjuvante no tratamento e controle da doença periodontal: revisão integrativa. 2021.
- BANERJEE, A. (2022). Sínteses verdes de grafeno e suas aplicações na Internet das Coisas (IoT) - uma revisão de status. *Nanotecnologia*, v. 33. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ac6599>. Acesso em: 15 mar. 2025.
- BHATNAGAR, A. et al. (2021). Impact of research funding on technological innovations. *Journal of Innovation Management*, 8(v. 8, n. 2), p. 201-218. Acesso em: 5 mars. 2024.
- BORTONE, F. (2022). Prospecção tecnológica e inovação na indústria farmacêutica. *Journal of Pharmaceutical Research*, 30(v. 30, n. 4), p. 145-167. Acesso em: 20 fev. 2025.
- BRANCO, J. et al. (2019). Estratégias competitivas e inovação no setor farmacêutico. *Brazilian Journal of Business and Innovation*, 12(3), 75-91. v. 12, n. 3, p. 75-91. Acesso em: 18 jul. 2024.
- BYUN, Young Joo et al. *New Flavonoid Derivative Replaced by Fluoride and Pharmaceutical Composition for Prevention or Treatment of Allergic Diseases*. Depositante: Azcuris Co Ltd. WO 2022255765A1. Publicação: 8 dez. 2022. Acesso em: 22 jul. 2024.
- CERETA, A. et al. Emerging cell-based therapies in chronic lung diseases: What about asthma. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, 2021. Acesso em: 06 mar. 2025.
- COSTA, T. S. et al. (2022). Effect of *Lippia grata* essential oil as a feed additive on the performance of tambatinga juveniles. *Acta Amazonica*. Acesso em: 14 fev. 2024.
- DENT, J.; SAMPAIO, C. (2020). Biodiversidade e inovação: desafios da bioprospecção no Brasil. *Biotechnology and Sustainability*, 10(v. 10, n. 1),, p. 33-47. Acesso em: 22 set. 2024.
- FUSHTEY, C. et al. (2021). Strategic foresight and technological trends in innovation.
- HAKIZIMANA, R. et al. (2024). Big data analytics in respiratory disease research. *Computational Biology Reports*, 19(v. 19, n. 1),, p. 55-72. Acesso em: 11 fev. 2025.

International Journal of Foresight Research, 17(4), 212-230. v. 17, n. 4, p. 212-230. Acesso em: 9 jun. 2024.

KIM, S.-R.; Lee, J.-H. (2019). Biologic agents for asthma treatment. *Allergy, Asthma & Respiratory Disease*, 7(1), 3-12. DOI: 10.4168/AARD.2019.7.1.3. v. 7, n. 1, p. 3-12. DOI:<10.4168/AARD.2019.7.1.3>. Acesso em: 19 set. 2024.

KO, Wun-Chang. *Pharmaceutical composition containing flavonoids*. Depositante: Universidade Médica de Taipei. US 2006229358A1. Publicação: 12 out. 2006. Acesso em: 17 jan. 2023.

LI, Mingyuan et al. *Application of flavonoid compound in tangerine peel for drug preparation for angiogenesis inhibition drug*. Depositante: Universidade de Macau. CN 101947215A. Publicação: 19 jan. 2011. Acesso em: 13 ago. 2025.

LIU, Hong et al. *Substituted flavonoids and method of preparation, application and pharmaceutical composition of the same*. Depositante: Shanghai Institute of Materia Medica. CN 101265250A. Publicação: 17 set. 2008. Acesso em: 8 mar. 2024.

LIU, Jianli et al. *Application of Flavonoid Small Molecule Compound in the Preparation of Drugs to Suppress Oxidative Stress Diseases*. Depositante: Universidade de Liaoning. CN 109091470A. Publicação: 28 dez. 2018. Acesso em: 17 fev. 2024.

LIU, Li. *Flavonoid new chemical entity, composition and use*. Depositante: Liu Li. CN 105837646A. Publicação: 10 ago. 2016. Acesso em: 5 mai. 2023.

MATYUK, N. (2020). Artificial intelligence in drug discovery: A review. *Advances in Biopharmaceutical Science*, 22(2), 102-117. Acesso em: 28 mar. 2024.

NETO, J. A. et al. (2016). Prospecção tecnológica dos registros de softwares de administração pública. 7th International Symposium on Technological Innovation. Universidade Federal de Sergipe. Acesso em: 06 mar. 2025.

OLIVEIRA, R. et al. (2020). Intellectual property and innovation policies in Brazil. *Journal of Science and Law*, 14(3), Matyuk, N. (2020). Artificial intelligence in drug discovery: A review. *Advances in Biopharmaceutical Science*, v. 22, n. 2, p. 102-117. Acesso em: 28 mar. 2024.

PEREIRA, L. et al. (2018). Frameworks de inovação e desenvolvimento sustentável no Brasil. *Sustainable Development Journal*, 9(2), v. 9, n. 2, p. 132-148. Acesso em: 4 dez. 2024.

RABAUSCH, Ulrich et al. *Flavonoid-like compounds with an O-rhamnosyl residue*. Depositante: Universidade de Hamburgo. US 2019100549A1. Publicação: 4 abr. 2019. Acesso em: 6 jun. 2023.

Research Policy Review, 18(1), 33-51. v. 18, n. 1, p. 33-51. Acesso em: 29 jul. 2024.

RIBEIRO, M. et al. (2021). Estratégias de investimento em P&D no setor farmacêutico. *Journal of Financial and Business Studies*, 29(1), 75-91. Acesso em: 21 jan. 2025.

RODRIGUES, A.; Lima, P. (2022). Regulamentação e inovação farmacêutica no Brasil. Brazilian Journal of Regulatory Affairs, 16(4), 200-225. Acesso em: 30 nov. 2024.

SHI, Liying et al. *Flavonoid glycoside from the golden camellia, as well as its method of preparation and application*. Depositante: Universidade de Dalian. CN 103951723A. Publicação: 30 jul. 2014. Acesso em: 21 set. 2024.

SILVA, A. L. et al. (2020). Application of novel nanotechnologies in asthma. Annals of Translational Medicine, 8. DOI: 10.21037/atm.2019.12.40. Acesso em: 10 jul. 2024.

SILVA, R. (2023). Inovação tecnológica no Brasil: desafios e oportunidades. Technological Trends Review, 12(4), 142-158. Acesso em: 10 out. 2024.

SOUZA, G. et al. (2019). Estratégias de inovação para políticas públicas. Public Administration Journal, 24(v. 24, n. 2),, p. 55-70. Acesso em: 14 abr. 2024.

STRUNDEN, Christian. *Composition of Crocus Sativus (turmeric) dried stigmas extract and flavonoids for treatment of severe allergic asthma*. Depositante: StrunDen Christian. WO 2021116203A1. Publicação: 17 jun. 2021. Acesso em: 9 dez. 2023.

VASILYEVA, O. et al. (2020). Barriers to research funding in technological innovation.

WANG, L. et al. (2019). Advances in nanotechnology-based drug delivery. International Journal of Nanomedicine, 14(v. 14, n. 3), p. 112-130. Acesso em: 17 maio 2024.

XIE, Qiangmin et al. *Antitussive licorice flavonoids and their application*. Depositante: Universidade de Zhejiang. CN 101524397A. Publicação: 9 set. 2009. Acesso em: 25 nov. 2023.

XIE, Qiangmin. *Medical Application of Licorice Flavonoids*. Depositante: Universidade de Zhejiang. CN 101524398A. Publicação: 9 set. 2009. Acesso em: 2 jul. 2024.

YANG, Zhuya et al. *Application of Shuteria Root Total Flavonoids Extract*. Depositante: Universidade de Medicina Chinesa de Yunnan. CN 110151801A. Publicação: 23 ago. 2019. Acesso em: 28 jan. 2024.

YANG, Zhuya et al. *Flavonoid compound, as well as its method of preparation and application*. Depositante: Universidade de Medicina Tradicional Chinesa de Yunnan. CN 112759572A. Publicação: 7 maio 2021. Acesso em: 14 abr. 2025.

YUSUPU, Abudureyimu et al. *Method of preparation and application of total flavonoids of Nepeta bracteata*. Depositante: Universidade Médica de Xinjiang. CN 106420919A. Publicação: 22 fev. 2017. Acesso em: 10 out. 2025.

ZHANG, Tiejun et al. *Application of the total extract of flavonoids Fructus Aurantii Immaturus in the preparation of a drug for the treatment of bronchial asthma*. Depositante: Tianjin Institute of Pharmaceutical Research. CN 102935131A. Publicação: 20 fev. 2013. Acesso em: 30 abr. 2023.

ZUO, Y. et al. (2022). Public-private partnerships in pharmaceutical research. *Drug Development Journal*, 30(5), 87-105. v. 30, n. 5, p. 87-105. Acesso em: 25 set. 2024.

12 CONCLUSÃO GERAL

Esta dissertação investigou o potencial terapêutico dos flavonoides no manejo da asma brônquica, por meio da análise detalhada de seus mecanismos de ação e da prospecção tecnológica de patentes relacionadas. A análise dos principais flavonoides estudados revelou uma diversidade de mecanismos moleculares, incluindo a modulação de vias inflamatórias cruciais como NF-κB e MAPK, a ativação de respostas antioxidantes via Nrf2, a inibição da degranulação de mastócitos, a interferência na via do TGF-β associada ao remodelamento brônquico, e a possível modulação do eixo intestino-pulmão. Essa ação multifacetada sugere um potencial significativo para intervir em diferentes aspectos da fisiopatologia complexa da asma.

A prospecção tecnológica corroborou o crescente interesse científico e industrial neste campo. A evolução temporal das patentes demonstrou um aumento consistente nos depósitos, indicando uma translação ativa do conhecimento básico para aplicações tecnológicas. A análise da distribuição geográfica destacou a liderança da China, seguida pelos Estados Unidos e pela via internacional (WIPO), refletindo investimentos estratégicos e a globalização da pesquisa. A classificação das patentes por aplicação terapêutica confirmou o foco predominante no tratamento da asma, enquanto a análise de patentes específicas revelou inovações direcionadas à inibição de enzimas chave (PDEs, 5-LOX), exploração de extratos vegetais tradicionais, combate ao estresse oxidativo, inibição da angiogênese e desenvolvimento de formulações com melhor biodisponibilidade.

Os resultados consolidados reforçam a perspectiva dos flavonoides como uma classe promissora de compostos bioativos para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para a asma. Seu potencial reside não apenas na eficácia anti-inflamatória e antioxidante, mas também na possibilidade de oferecer alternativas mais seguras ou complementares aos corticosteroides, visando reduzir a dependência destes e mitigar seus efeitos adversos a longo prazo. A capacidade de atuar em múltiplos alvos simultaneamente representa uma vantagem teórica sobre abordagens de alvo único, particularmente relevante para uma doença heterogênea como a asma.

Reconhece-se, contudo, que a maioria das evidências ainda provém de estudos pré-clínicos. A validação clínica rigorosa por meio de ensaios bem controlados em humanos é um

passo indispensável para confirmar a eficácia e a segurança dessas abordagens em pacientes asmáticos. As limitações inerentes à biodisponibilidade de muitos flavonoides e o potencial para interações medicamentosas também requerem atenção contínua na pesquisa e desenvolvimento, sendo que estratégias como nanoencapsulação e modificações estruturais (identificadas na prospecção) buscam ativamente superar esses desafios.

Nesse sentido, a continuidade das pesquisas é fundamental. Estudos futuros devem aprofundar a elucidação dos mecanismos moleculares específicos, identificar biomarcadores para prever a resposta individual e otimizar as formulações para melhorar a estabilidade, a solubilidade e a entrega direcionada às vias aéreas. O desenvolvimento de tecnologias avançadas de liberação controlada e a exploração de sinergias entre diferentes flavonoides ou entre flavonoides e fármacos convencionais são caminhos promissores. A personalização do tratamento, considerando o fenótipo da asma e a resposta individual, poderá maximizar os benefícios terapêuticos.

Em suma, os flavonoides representam uma fronteira vibrante e promissora na busca por terapias inovadoras e mais seguras para a asma. A convergência entre o conhecimento farmacológico crescente e a atividade de patenteamento sinaliza um futuro onde esses compostos naturais podem desempenhar um papel cada vez mais relevante no arsenal terapêutico contra esta importante doença respiratória crônica, melhorando a qualidade de vida de milhões de pacientes em todo o mundo.