v7.n11.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

POTENCIAL ANTITUMORAL DE *Eleutherine bulbosa* E *Eleutherine plicata:* COMPOSTOS BIOATIVOS, EVIDÊNCIAS PRÉ-CLÍNICAS E LACUNAS PARA O DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO

ANTICANCER POTENTIAL OF Eleutherine bulbosa AND Eleutherine plicata: BIOACTIVE COMPOUNDS, PRECLINICAL EVIDENCE AND CHALLENGES FOR PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

POTENCIAL ANTITUMORAL DE Eleutherine bulbosa Y Eleutherine plicata: COMPUESTOS BIOACTIVOS, EVIDENCIAS PRECLÍNICAS Y VACÍOS PARA EL DESARROLLO FARMACÉUTICO

Stefany Louheny Oliveira de Paula[1], Ely Eduardo Saranz Camargo[2]

https://doi.org/10.47820/recima21.v7i11.9858

PUBLICADO: 11/2026

RESUMO

Espécies do gênero *Eleutherine*, particularmente *Eleutherine bulbosa* e *Eleutherine plicata*, têm despertado interesse devido à presença de naftoquinonas e outros metabólitos secundários associados a atividades farmacológicas. O objetivo desta revisão narrativa estruturada foi reunir e analisar criticamente evidências recentes sobre a composição fitoquímica e a atividade antitumoral dessas duas espécies, com ênfase em citotoxicidade, apoptose, alterações do ciclo celular, estresse oxidativo e vias de sinalização. Foram considerados estudos publicados entre 2020 e 2026, em inglês e português, identificados nas bases PubMed, SciELO e Google Scholar segundo critérios de elegibilidade previamente definidos. Os estudos disponíveis mostram atividade citotóxica e antiproliferativa de extratos, frações e compostos isolados em diferentes modelos celulares, incluindo A549, WERI-Rb-1, C6 e T47D. Entretanto, foram selecionados apenas cinco artigos, e a comparação direta entre eles é limitada pela heterogeneidade da espécie, parte vegetal, método de extração, composição química, concentração, tempo de exposição e modelo experimental. As naftoquinonas eleuterina e isoeleuterina aparecem entre os constituintes mais investigados, mas a contribuição individual de cada metabólito ainda não está suficientemente estabelecida. Além disso, mecanismos como ferroptose e autofagia devem ser considerados hipóteses de investigação, e não mecanismos comprovados para todas as preparações de *Eleutherine*. A ausência de evidências clínicas e a predominância de estudos in vitro indicam que o gênero deve ser considerado uma fonte promissora para investigação pré-clínica, e não uma terapia antineoplásica estabelecida. Estudos futuros devem priorizar autenticação taxonômica, padronização fitoquímica, determinação do índice de seletividade, validação mecanística, avaliação farmacocinética e toxicologia, além do desenvolvimento racional de sistemas de liberação de fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: *Eleutherine. Eleutherine bulbosa. Eleutherine plicata.* Naftoquinonas. Câncer. Apoptose.

[1] Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário Estácio de Ji-Paraná-RO.
[2] Doutor em Farmácia pela Universidade Estadual Paulista – UNESP.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ABSTRACT

Species of the genus Eleutherine, particularly Eleutherine bulbosa and Eleutherine plicata, have garnered interest due to the presence of naphthoquinones and other secondary metabolites associated with pharmacological activities. The objective of this structured narrative review was to gather and critically analyze recent evidence regarding the phytochemical composition and antitumor activity of these two species, with an emphasis on cytotoxicity, apoptosis, cell cycle alterations, oxidative stress, and signaling pathways. Studies published between 2020 and 2026, in English and Portuguese, were identified via PubMed, SciELO, and Google Scholar based on predefined eligibility criteria. Available studies demonstrate the cytotoxic and antiproliferative activity of extracts, fractions, and isolated compounds across various cell models, including A549, WERI-Rb-1, C6, and T47D. However, direct comparison between studies is limited by heterogeneity such as the specific species and plant part used, extraction methods, chemical composition, concentrations, exposure durations, and experimental models. Naphthoquinones, specifically eleutherin and isoeleutherin, are among the most investigated constituents; however, the individual contribution of each metabolite remains insufficiently established. Furthermore, mechanisms such as ferroptosis and autophagy should be viewed as research hypotheses rather than proven mechanisms for all Eleutherine preparations. The lack of clinical evidence and the predominance of in vitro studies suggest that this genus should be considered a promising source for preclinical investigation, rather than an established antineoplastic therapy. Future research should prioritize taxonomic authentication, phytochemical standardization, determination of selectivity indices, mechanistic validation, pharmacokinetic and toxicological assessment, and the rational development of drug delivery systems.

KEYWORDS: *Eleutherine. Eleutherine bulbosa. Eleutherine plicata. Naphthoquinones. Cancer. Apoptosis.*

RESUMEN

Las especies del género Eleutherine, particularmente Eleutherine bulbosa y Eleutherine plicata, han despertado interés debido a la presencia de naftoquinonas y otros metabolitos secundarios asociados con actividades farmacológicas. El objetivo de esta revisión narrativa estructurada fue recopilar y analizar críticamente la evidencia reciente sobre la composición fitoquímica y la actividad antitumoral de estas dos especies, con énfasis en la citotoxicidad, la apoptosis, las alteraciones del ciclo celular, el estrés oxidativo y las vías de señalización. Se consideraron estudios publicados entre 2020 y 2026, en inglés y portugués, identificados en las bases de datos PubMed, SciELO y Google Scholar, siguiendo criterios de elegibilidad previamente definidos. Los estudios disponibles muestran actividad citotóxica y antiproliferativa de extractos, fracciones y compuestos aislados en diferentes modelos celulares, incluidos A549, WERI-Rb-1, C6 y T47D. Sin embargo, la comparación directa entre los estudios se ve limitada por la heterogeneidad en cuanto a la especie, la parte de la planta utilizada, el método de extracción, la composición química, la concentración, el tiempo de exposición y el modelo experimental. Las naftoquinonas, la eleuterina y la isoeleuterina figuran entre los constituyentes más investigados; no obstante, la contribución individual de cada metabolito aún no está suficientemente establecida. Además, mecanismos como la ferroptosis y la autofagia deben considerarse hipótesis de investigación, y no mecanismos comprobados para todas las preparaciones de Eleutherine. La ausencia de evidencia clínica y el predominio de estudios in vitro indican que este género debe considerarse una fuente prometedora para la investigación preclínica, y no una terapia antineoplásica establecida. Los estudios futuros deberían priorizar la autenticación taxonómica, la estandarización fitoquímica, la determinación del índice de selectividad, la validación mecanística, la evaluación farmacocinética y toxicológica, así como el desarrollo racional de sistemas de liberación de fármacos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

***PALABRAS CLAVE**: Eleutherine. Eleutherine bulbosa. Eleutherine plicata. Naftoquinonas. Cáncer. Apoptosis.*

1. INTRODUÇÃO

As plantas medicinais constituem uma importante fonte de moléculas bioativas empregadas historicamente na descoberta e no desenvolvimento de fármacos. Produtos naturais e seus derivados continuam representando uma classe relevante de estruturas químicas exploradas em oncologia, embora a transição de um composto bioativo para um medicamento aprovado dependa de etapas sucessivas de validação farmacológica, toxicologia, farmacocinética e estudos clínicos (1,2).

O câncer representa um importante problema de saúde pública mundial. A doença compreende um conjunto heterogêneo de condições caracterizadas por alterações genéticas e epigenéticas que favorecem proliferação descontrolada, resistência à morte celular, invasão e metástase (3,4). Apesar dos avanços em cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapias-alvo e imunoterapia, resistência tumoral, toxicidade e heterogeneidade biológica permanecem desafios relevantes em estudos em linhagens de células tumorais, principalmente com extratos nanoemulsionados (5).

Nesse contexto, espécies vegetais da Amazônia constituem fontes relevantes para investigação de novos metabólitos bioativos. Entre elas, *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. e *Eleutherine plicata Herb*., pertencentes à família Iridaceae, de acordo com a ocorrência e o uso tradicional das espécies selecionadas, apresentam interesse etnofarmacológico e fitoquímico. Ambas são descritas na literatura como fontes de naftoquinonas e compostos fenólicos, mas devem ser tratadas como espécies taxonomicamente distintas, evitando-se a transferência automática de resultados de uma espécie para a outra (6,7).

Estudos recentes relatam atividade citotóxica, antiproliferativa e pró-apoptótica de extratos ou compostos isolados de *Eleutherine* em diferentes modelos tumorais. Entretanto, a literatura é heterogênea e frequentemente mistura evidências obtidas com espécies, extratos e moléculas diferentes. Essa heterogeneidade dificulta atribuir um determinado efeito a um composto específico e limita comparações diretas de potência.

Diante disso, esta revisão tem como objetivo analisar criticamente as evidências recentes sobre a fitoquímica e a atividade antitumoral de *E. bulbosa* e *E. plicata*, distinguindo resultados demonstrados experimentalmente de mecanismos apenas propostos ou inferidos a partir de estudos de outras naftoquinonas.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

2. METODOLOGIA

O presente estudo foi estruturado como uma revisão narrativa estruturada da literatura. A organização do relato foi orientada pelos princípios de transparência do PRISMA 2020, sem classificar o estudo como revisão sistemática. O PRISMA 2020 é uma diretriz de relato destinada principalmente a revisões sistemáticas e contém 27 itens, checklist expandido e fluxogramas; portanto, seu uso neste manuscrito é limitado à melhoria da transparência da apresentação do processo de busca e seleção, e não implica que o presente trabalho tenha seguido integralmente uma metodologia de revisão sistemática (8).

Questão norteadora

A questão norteadora foi: quais são os principais compostos bioativos descritos em *Eleutherine plicata* e *Eleutherine bulbosa* e quais mecanismos celulares e moleculares estão associados à atividade antitumoral observada para essas espécies?

Estratégia de busca

Foram consultadas as bases PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Scholar, com última atualização da busca em 08 de setembro de 2026. Foram utilizados os termos *Eleutherine plicata*, *Eleutherine bulbosa*, cancer, antitumor, anticancer, cytotoxicity, apoptosis, phytochemistry e bioactive compounds, combinados por operadores booleanos AND e OR. Uma estratégia central foi: ("*Eleutherine plicata*" OR "*Eleutherine bulbosa*") AND (cancer OR antitumor OR cytotoxicity OR apoptosis OR phytochemistry OR bioactive compounds).

Além disso, foram realizadas buscas complementares para obtenção e complementação de informações necessárias para construção da narrativa relacionada à fisiopatologia do câncer e mecanismos celulares associados à atividade antitumoral. Essas buscas foram adaptadas às características de cada base de dados e utilizadas como suporte à fundamentação teórica e à discussão dos achados.

Critérios de elegibilidade

Para elegibilidade dos artigos centrais que construíram essa revisão, foram considerados artigos publicados entre 2020 e 2026, em inglês ou português, disponíveis em texto completo e relacionados à fitoquímica, farmacologia ou atividade antitumoral de *E. bulbosa*, *E. plicata* ou, quando pertinente, do gênero *Eleutherine*. A busca inicial, reunindo todas as bases

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

consultadas, encontrou vários estudos relacionados à estratégia central (*Eleutherine plicata* OR *bulbosa*) AND (câncer). Para critério de seleção foram excluídas duplicatas, resumos de congressos, cartas ao editor e trabalhos sem relação direta com a questão norteadora. Após, os estudos que atendiam aos critérios foram submetidos à leitura do título e resumo, e posteriormente, à leitura do texto completo. Ao final do processo de seleção, foram incluídos 5 artigos como estudos centrais da síntese comparativa antitumoral presente na revisão. Teses e dissertações foram utilizadas como fontes complementares, mas não integram os estudos centrais utilizados para a revisão.

Os artigos selecionados foram analisados em conjunto pelos pesquisadores e considerados a partir do Qualis do periódico e fator de impacto dos respectivos artigos.

Extração e organização dos dados

Os estudos foram organizados segundo espécie, parte vegetal, método de extração, fração ou composto isolado, classe química, modelo experimental, linhagem celular, concentração, tempo de exposição, desfecho biológico e mecanismo investigado. Para evitar extrapolações, os mecanismos foram classificados como: (I) evidência experimental direta em *Eleutherine*; (II) evidência indireta ou preditiva, como network pharmacology ou docking; e (III) hipótese mecanística fundamentada em literatura sobre outras naftoquinonas.

Limitação metodológica

Não foi realizada avaliação formal de risco de viés e não foi conduzida meta-análise. Dessa forma, os resultados devem ser interpretados como síntese narrativa crítica, e não como estimativa quantitativa combinada de eficácia.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resultados

As espécies *E. bulbosa* e *E. plicata* apresentam sobreposição de classes químicas descritas na literatura, especialmente naftoquinonas e compostos fenólicos. Entretanto, sem autenticação botânica e caracterização analítica individual, não é apropriado considerar seus perfis fitoquímicos equivalentes. Variações de localidade, condições edafoclimáticas, sazonalidade, estágio de desenvolvimento, armazenamento e processo de extração podem modificar a composição química.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

E. bulbosa

Nos estudos reunidos, *E. bulbosa* aparece associada principalmente a extratos de bulbo obtidos com diferentes solventes. Eleuterina, isoeleuterina e eleuterol são recorrentes na literatura, além de flavonoides e outros compostos fenólicos (9,6). Estudos recentes relacionam extratos de *E. bulbosa* a citotoxicidade, apoptose e alterações do ciclo celular em modelos como A549, WERI-Rb-1 e T47D (10,11,12).

E. plicata

E. plicata também é descrita como fonte de naftoquinonas, incluindo eleuterina e isoeleuterina, além de derivados naftalênicos. Entretanto, o conjunto de estudos recentes diretamente relacionados à atividade antitumoral da espécie é menor que o disponível para *E. bulbosa* (6). A evidência específica deve, portanto, ser apresentada separadamente, sem assumir que mecanismos demonstrados em *E. bulbosa* sejam automaticamente válidos para *E. plicata*.

Naftoquinonas e plausibilidade farmacológica

As naftoquinonas apresentam propriedades redox que podem favorecer alterações do equilíbrio oxidativo celular. Dependendo da estrutura química, concentração e contexto celular, esse comportamento pode contribuir para dano oxidativo, disfunção mitocondrial e morte celular (6,9). Entretanto, a atividade de um extrato complexo não pode ser atribuída automaticamente a uma única naftoquinona, pois interações aditivas, sinérgicas ou antagônicas entre constituintes podem ocorrer.

Mecanismos associados à atividade antitumoral

Apoptose

A indução de apoptose é uma das evidências mais consistentes descritas nos estudos selecionados. Kamarudin *et al.* (10) observaram alterações compatíveis com apoptose em células WERI-Rb-1 tratadas com extrato de *E. bulbosa*, incluindo aumento de células Annexin V/PI positivas. Shinkai *et al.* (13) relataram atividade citotóxica da eleuterina isolada de *E. plicata* em células C6, com evidência de apoptose e alteração da sinalização PI3K/Akt. Milliana *et al.* (11) também relataram aumento de apoptose em células T47D tratadas com extrato de *E. bulbosa*.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Esses achados suportam a participação de processos apoptóticos, mas não permitem afirmar que todos os constituintes ou todas as preparações de *Eleutherine* atuem pelo mesmo mecanismo. Quando Bax, Bcl-2, caspases ou potencial de membrana mitocondrial não foram diretamente medidos, a via mitocondrial deve ser descrita como hipótese mecanística, e não como mecanismo comprovado (14).

Ciclo celular

Alterações na progressão do ciclo celular foram descritas especialmente em modelos de *E. bulbosa*. Milliana *et al.* (11) observaram alterações em sub-G1 e fase S em células T47D. Esses achados são compatíveis com atividade antiproliferativa, mas estudos que apenas apresentam predições de interação molecular não devem ser tratados como demonstração de alteração funcional de p53, p21, CDKs ou ciclinas (4,16).

PI3K/Akt/mTOR e MAPK

A participação da via de sinalização PI3K/Akt no mecanismo de ação antitumoral da eleuterina, isolada de *Eleutherine plicata*, foi experimentalmente investigada por Shinkai *et al.* (13). Entretanto, a possível participação de outras vias, como PI3K/Akt/mTOR e MAPK (ERK, JNK e p38), deve ser interpretada com cautela. Embora essas vias estejam envolvidas na regulação da proliferação, sobrevivência e apoptose celular, sua participação na atividade farmacológica das naftoquinonas é descrita principalmente em estudos com outros compostos dessa classe (15–17). Portanto, não se deve atribuir diretamente à *Eleutherine* a inibição de PI3K/Akt/mTOR ou a modulação das proteínas ERK, JNK e p38 sem evidências experimentais específicas. Essas vias podem ser consideradas hipóteses mecanísticas relevantes para investigações futuras, desde que sua participação seja confirmada por ensaios moleculares e bioquímicos específicos.

Estresse oxidativo e ROS

O núcleo quinonoídico pode participar de reações de oxirredução e modificar o estado redox celular. Entretanto, o aumento de ROS deve ser interpretado dentro de uma relação dose-resposta e associado a controles apropriados (18,15). ROS pode participar tanto de sinalização proliferativa quanto de morte celular; portanto, a simples detecção de ROS não estabelece causalidade.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

NF-κB

A modulação de NF-κB é biologicamente relevante no câncer e é descrita para diferentes naftoquinonas (19,17). Contudo, no presente conjunto de evidências, a participação de NF-κB não deve ser generalizada para *E. bulbosa* e *E. plicata* sem demonstração experimental específica de translocação nuclear, atividade transcricional ou proteínas-alvo.

Ferroptose

A ferroptose deve ser considerada uma hipótese de investigação futura, e não um mecanismo estabelecido para as espécies analisadas. A demonstração de ferroptose requer evidências específicas, como alteração de peroxidação lipídica, GPX4/GSH, dependência de ferro e, idealmente, reversão do fenótipo por inibidores de ferroptose (20,21). Na ausência desses experimentos, a literatura sobre quinonas e ferroptose deve ser apresentada apenas como fundamentação para novas pesquisas.

Autofagia

A autofagia possui papel dual na biologia tumoral. Entretanto, os dados específicos para *Eleutherine* apresentados nesta revisão são insuficientes para estabelecer modulação de fluxo autofágico. Estudos futuros devem avaliar marcadores como LC3-I/II, p62 e fluxo autofágico, evitando concluir apenas a partir da modulação de mTOR (21).

COMPARAÇÃO DOS ESTUDOS ANTITUMORAIS

A comparação dos estudos deve considerar que extratos, frações e compostos isolados não são equivalentes. Além disso, valores de IC50 expressos em µg/mL não devem ser comparados diretamente com valores expressos em µM sem considerar a massa molecular e a natureza da preparação. O tempo de exposição também deve ser explicitado. A Tabela 1 apresenta os níveis de evidência dos mecanismos analisados em associação ao gênero *Eleutherine*, assim como a Tabela 2 reúne as principais evidências experimentais analisadas, destacando as características metodológicas e os principais desfechos dos estudos analisados.

DISCUSSÃO

O conjunto dos cinco estudos analisados aponta para um potencial antitumoral pré-clínico de preparações e compostos derivados de *Eleutherine*. Entretanto, a magnitude e a

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

consistência dos efeitos observados variam conforme a espécie vegetal, o tipo de preparação utilizada, a composição química e o modelo celular empregado. Embora os resultados indiquem uma tendência favorável à atividade citotóxica, as diferenças entre extratos brutos, frações e substâncias isoladas, associadas às variações metodológicas, não permitem estabelecer uma hierarquia definitiva de potência entre as preparações avaliadas. Nesse contexto, a comparação dos valores de IC50 deve considerar não apenas a concentração necessária para produzir o efeito, mas também a composição química das amostras e as características dos modelos experimentais.

A caracterização fitoquímica representa um aspecto determinante para a interpretação dos resultados. A identificação de metabólitos como eleuterina, isoeleuterina e eleuterol contribui para o reconhecimento dos constituintes potencialmente envolvidos na atividade biológica; entretanto, sua simples identificação não permite estabelecer uma relação direta entre composição química e efeito antitumoral. Para isso, são necessárias a quantificação dos principais marcadores, a determinação do rendimento de extração e a caracterização dos perfis químicos por técnicas como HPLC-DAD e LC-MS/MS, complementadas, quando possível, por RMN. Essa abordagem permitiria relacionar de maneira mais consistente a composição das preparações à intensidade dos efeitos observados e melhorar a comparabilidade entre os estudos.

Outro aspecto que merece atenção é a interpretação da seletividade citotóxica. A redução da viabilidade de células tumorais, isoladamente, não demonstra especificidade antitumoral, uma vez que o efeito pode decorrer de toxicidade celular inespecífica. Assim, a avaliação da seletividade requer a comparação entre linhagens tumorais e não tumorais, preferencialmente por meio do índice de seletividade (SI = IC50 não tumoral/IC50 tumoral). Na ausência dessa comparação quantitativa, os resultados devem ser descritos como atividade citotóxica, evitando atribuir seletividade antitumoral sem comprovação experimental.

Em relação aos mecanismos de ação, os resultados devem ser interpretados de acordo com as vias efetivamente investigadas em cada estudo. Evidências experimentais específicas envolvendo a eleuterina e a sinalização PI3K/Akt podem sustentar hipóteses sobre seu envolvimento na resposta antitumoral. Entretanto, a participação de outras vias, como mTOR e MAPK (ERK, JNK e p38), não deve ser atribuída diretamente aos extratos ou compostos de *Eleutherine* quando não houver avaliação molecular correspondente. Essa distinção é importante para separar mecanismos demonstrados experimentalmente daqueles propostos com base na atividade conhecida de outras naftoquinonas.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Apesar das evidências promissoras, a predominância de modelos celulares limita a extrapolação dos resultados para condições fisiológicas mais complexas. Os efeitos citotóxicos observados in vitro não estabelecem, por si só, eficácia sistêmica, biodisponibilidade, segurança farmacológica ou benefício clínico. Portanto, o avanço da investigação depende da integração entre caracterização química, avaliação de seletividade, elucidação dos mecanismos moleculares e estudos farmacocinéticos e toxicológicos, seguidos de validação em modelos animais adequadamente justificados. Essas etapas são fundamentais para determinar se a atividade observada experimentalmente apresenta consistência suficiente para sustentar o desenvolvimento de candidatos a agentes antitumorais derivados de *Eleutherine*.

LIMITAÇÕES DA LITERATURA

Apesar do crescente interesse científico pelas espécies do gênero *Eleutherine* e de seus resultados promissores em modelos experimentais, algumas limitações importantes ainda dificultam a interpretação e a comparação das evidências disponíveis. A principal delas está relacionada à predominância de estudos *in vitro* e à escassez de investigações utilizando modelos *in vivo*. Embora os ensaios celulares sejam fundamentais para a avaliação inicial da citotoxicidade, atividade antiproliferativa e investigação de mecanismos moleculares, seus resultados não permitem, isoladamente, estabelecer a eficácia, segurança ou relevância terapêutica dos compostos em organismos vivos.

Outro aspecto relevante é a elevada heterogeneidade metodológica entre os estudos, envolvendo diferenças quanto à espécie vegetal investigada, parte da planta utilizada, origem do material vegetal, método de extração, solvente empregado, concentração dos extratos ou compostos e tempo de exposição. Essas diferenças podem influenciar significativamente o perfil fitoquímico das preparações e, consequentemente, seus efeitos biológicos, dificultando comparações diretas entre os resultados e o estabelecimento de relações consistentes entre dose, exposição e resposta antitumoral.

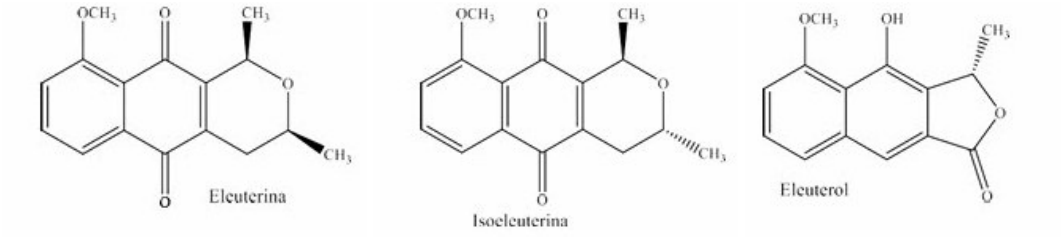
A baixa padronização fitoquímica constitui outra limitação importante. Muitos estudos não apresentam quantificação adequada dos principais metabólitos presentes nos extratos, o que dificulta determinar quais constituintes estão efetivamente associados aos efeitos observados. Essa questão é particularmente relevante para as naftoquinonas, como eleuterina e isoeleuterina, e para derivados naftalênicos, como o eleuterol, uma vez que a concentração e a proporção desses compostos podem variar de acordo com a espécie, condições ambientais e procedimentos de extração.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

As três substâncias: eleuterina (eleutherin), isoeleuterina (isoeleutherin) e eleuterol (eleutherol), são metabólitos secundários associados ao gênero *Eleutherine*, especialmente às espécies *Eleutherine plicata* e *Eleutherine bulbosa* (Iridaceae). A principal diferença química está na estrutura molecular, no padrão de oxidação, na disposição dos grupos funcionais e na relação entre suas estruturas e propriedades físico-químicas.

Para a caracterização fitoquímica dos extratos de *Eleutherine plicata*, é importante não confundir essas três moléculas, principalmente na interpretação dos resultados de LC-MS/MS (Figura 1).

Figura 1. Estrutura química dos componentes isolados: eleuterina (eleutherin), isoeleuterina (isoeleutherin) e eleuterol (eleutherol)



Fonte: (6).

A eleuterina e a isoeleuterina são epímeros**,** ou seja, apresentam a mesma fórmula molecular e a mesma conectividade entre os átomos, mas diferem na configuração espacial de um centro estereogênico. O eleuterol merece atenção especial porque não é simplesmente outro isômero da eleuterina: ele apresenta uma estrutura química diferente, não possui o sistema de duas carbonilas característico das naftoquinonas, apresenta uma estrutura de naftofurano com anel lactônico, possui uma hidroxila fenólica, que modifica suas propriedades de polaridade e capacidade de formar ligações de hidrogênio e tem massa molecular aproximadamente 28 Da menor que a eleuterina e a isoeleuterina.

Além disso, existe dificuldade em distinguir os efeitos decorrentes de compostos isolados daqueles produzidos por extratos complexos. Quando diferentes metabólitos estão presentes simultaneamente, as respostas biológicas podem resultar de interações aditivas, sinérgicas ou antagônicas entre seus constituintes. Dessa forma, a atribuição de determinada atividade antitumoral a um único composto deve ser realizada com cautela, especialmente quando a composição química do extrato não foi adequadamente caracterizada e padronizada.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Do ponto de vista translacional, destaca-se ainda a ausência de evidências clínicas que demonstrem atividade antineoplásica das espécies analisadas. Os resultados disponíveis permanecem predominantemente no âmbito pré-clínico, não havendo informações suficientes para estabelecer eficácia terapêutica em humanos. Da mesma forma, ainda são limitadas as informações referentes à farmacocinética, metabolismo, biodisponibilidade, distribuição e toxicologia de longo prazo dos constituintes bioativos, aspectos indispensáveis para avaliar a viabilidade do desenvolvimento de um candidato farmacêutico.

Outra limitação diz respeito à possibilidade de extrapolação de mecanismos moleculares descritos para outras naftoquinonas ou produtos naturais para as espécies de *Eleutherine*. Embora mecanismos relacionados à modulação de espécies reativas de oxigênio, apoptose, PI3K/Akt/mTOR, MAPK, NF-κB, ferroptose e autofagia sejam biologicamente plausíveis para compostos quinonoides, sua ocorrência em *E. bulbosa* ou *E. plicata* deve ser considerada comprovada somente quando houver evidência experimental direta. Estudos de docking molecular e farmacologia de rede são úteis para gerar hipóteses, mas não substituem a validação bioquímica, celular ou molecular.

Por fim, o número limitado de estudos recentes especificamente direcionados à atividade antitumoral de *E. plicata* constitui uma importante lacuna de conhecimento. Em comparação com *E. bulbosa*, há menor quantidade de evidências experimentais disponíveis para essa espécie, o que reforça a necessidade de estudos que integrem autenticação taxonômica, caracterização fitoquímica, quantificação dos marcadores químicos, avaliação de citotoxicidade e seletividade, investigação dos mecanismos moleculares e validação pré-clínica. Dessa forma, embora os resultados disponíveis indiquem potencial farmacológico, ainda são necessários estudos mais padronizados e sistemáticos para estabelecer a real contribuição de *Eleutherine* spp. para o desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos.

PERSPECTIVAS FUTURAS

As perspectivas futuras para a investigação do potencial antitumoral de *Eleutherine* devem seguir uma sequência experimental progressiva, priorizando inicialmente a confiabilidade botânica, química e biológica dos resultados. A primeira etapa deve compreender a autenticação taxonômica da espécie, a padronização das condições de cultivo, coleta e processamento do material vegetal e a caracterização fitoquímica dos extratos. A identificação e quantificação de metabólitos de interesse, especialmente eleuterina, isoeleuterina e eleuterol, por técnicas como

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

HPLC-DAD e LC-MS/MS, associadas à avaliação metabolômica, poderão estabelecer perfis químicos reprodutíveis e subsidiar a seleção de marcadores para o controle de qualidade.

Em uma segunda etapa, a prioridade deve ser a reprodução dos resultados de citotoxicidade em diferentes linhagens tumorais, acompanhada da comparação com células não tumorais. A determinação dos valores de IC50 e do índice de seletividade (SI = IC50 não tumoral/IC50 tumoral) permitirá identificar extratos e compostos com maior potencial de investigação. A seleção de candidatos deverá considerar, além da potência citotóxica e da seletividade, a estabilidade química, a disponibilidade do material, o rendimento de obtenção e a possibilidade de isolamento e produção em quantidades suficientes para estudos posteriores. Somente candidatos que apresentem resultados consistentes e reprodutíveis deverão avançar para investigações mecanísticas mais aprofundadas.

Após a confirmação da atividade biológica, estudos de transcriptômica e proteômica poderão contribuir para identificar alterações na expressão gênica, proteínas e vias de sinalização associadas à resposta celular. A metabolômica também poderá ser aprofundada para investigar alterações metabólicas relacionadas ao efeito observado. Ferramentas computacionais, como docking molecular e farmacologia de rede, podem auxiliar na formulação de hipóteses sobre possíveis interações moleculares, mas suas previsões deverão ser confirmadas por ensaios bioquímicos e moleculares específicos (23,24).

O desenvolvimento de sistemas farmacotécnicos, incluindo nanocarreadores lipídicos e nanoemulsões, deve constituir uma etapa posterior, direcionada aos candidatos previamente selecionados. Essas estratégias poderão ser investigadas para melhorar a solubilidade, a estabilidade e o perfil de liberação dos compostos, especialmente daqueles que apresentem limitações físico-químicas relevantes. Entretanto, a nanoencapsulação não deve ser considerada, isoladamente, indicativa de maior eficácia ou seletividade antitumoral. Sua contribuição deverá ser demonstrada por comparações entre o composto livre, a formulação nanoestruturada e os respectivos controles, considerando também a estabilidade, a eficiência de encapsulação e a liberação do ativo (25).

Por fim, os candidatos e sistemas de liberação que apresentarem desempenho satisfatório nas etapas anteriores poderão ser submetidos a estudos farmacocinéticos, toxicológicos e de distribuição, seguidos de avaliação em modelos in vivo cientificamente justificados. Modelos alternativos validados também poderão ser empregados para antecipar a avaliação de toxicidade e reduzir o uso de animais. Dessa forma, a progressão da pesquisa deverá ser orientada pela qualidade e reprodutibilidade das evidências obtidas em cada etapa,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

evitando o avanço prematuro para tecnologias complexas sem demonstração prévia de mérito biológico e farmacológico.

Tabela 1. Níveis de evidência para os mecanismos associados a *Eleutherine*

Mecanismo	Evidência específica em *Eleutherine*	Tipo de evidência	Interpretação
Apoptose	Sim, em diferentes modelos celulares	Experimental	Mecanismo apoiado, mas dependente da preparação e modelo
Ciclo Celular	Sim, principalmente em *E. bulbosa*	Experimental	Atividade antiproliferativa; alvo molecular específico requer validação
PI3K/AKT	Sim para eleuterina em *E. plicata*; outras evidências em *E. bulbosa*	Experimental/Indireta	Um dos mecanismos mais sustentados no conjunto analisado
MAPK	Evidência específica limitada	Predominantemente literatura de naftoquinonas	Hipótese para *Eleutherine*
ROS	Evidência em extratos e estudos de quinonas	Experimental/Indireta	Plausível, mas não necessariamente causal em todos os modelos
NF-κB	Não suficientemente demonstrado no conjunto selecionado	Indireta	Hipótese
Ferroptose	Insuficiente	Indireta	Perspectiva futura
Autofagia	Insuficiente	Indireta	Perspectiva futura

Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 2. Síntese comparativa entre as principais evidências experimentais analisadas

Estudo	Espécie	Preparação	Linhagem	IC50	Tempo	Principal desfecho	Nível de evidência
Zakaria *et al.* (12)	*E. bulbosa*	Bulbo Fração Clorofórmica	A549	78,92 ± 1,34 µg/mL	72 h	Antiproliferação/ Apoptose	Experimental
Kamarudin *et al.* (10)	*E. bulbosa*	Bulbo /Extrato Etanólico	WERI-RB-1	15,7 µg/mL	NR	Apoptose /Ciclo Celular	Experimental
Shinkai *et al.* (13)	*E. plicata*	Eleuterina Isolada	C6	4,98 ± 0,22 µM	24 h	Apoptose /Antiproliferação	Experimental

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Milliana *et al.* (11)	***E. bulbosa***	**Bulbo /Extrato Etanólico**	**T47D**	**202,37 ± 2,29 µg/mL**	**NR**	**Citotoxicidade /Apoptose /Ciclo Celular**	**Experimental + Network Pharmacology**
Almeida *et al.* (22)	***E. bulbosa***	**Bulbo /Extrato Hexânico**	**MCF-7; MRC-5; SK-MEL-28**	**NR**	**NR**	**Citotoxicidade; 50–60% de morte a 50 µg/mL**	**Experimental**

NR = não relatado no estudo original.

Fonte: Elaborado pelos autores.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos cinco estudos centrais identificados nesta revisão indica que espécies do gênero *Eleutherine*, especialmente *Eleutherine bulbosa* e *Eleutherine plicata*, constituem fontes de metabólitos secundários com potencial atividade biológica, incluindo efeitos citotóxicos e antiproliferativos observados em modelos experimentais. Entretanto, as evidências pré-clínicas disponíveis ainda são preliminares e apresentam diferenças quanto às espécies investigadas, às preparações utilizadas, aos modelos celulares e às abordagens metodológicas empregadas.

Destaca-se que o conhecimento científico disponível é comparativamente mais amplo para *E. bulbosa*, enquanto as investigações envolvendo *E. plicata* ainda são restritas, não permitindo estabelecer equivalência entre o nível de evidência das duas espécies. Embora metabólitos como eleuterina, isoeleuterina e eleuterol representem compostos de interesse para a investigação farmacológica, sua contribuição individual para os efeitos observados ainda requer maior caracterização química e validação experimental.

Adicionalmente, a ausência de uma avaliação formal e sistemática da qualidade metodológica dos estudos incluídos limita a força das conclusões e impede uma avaliação mais robusta da consistência e confiabilidade dos resultados. Assim, os achados devem ser interpretados como evidências pré-clínicas preliminares de atividade citotóxica e antiproliferativa, não sendo suficientes para estabelecer eficácia terapêutica, segurança farmacológica ou aplicabilidade clínica.

Nesse contexto, futuras investigações devem priorizar a autenticação botânica, a padronização fitoquímica, a quantificação de marcadores, a reprodução dos resultados biológicos e a avaliação da seletividade em relação a células não tumorais. Posteriormente, estudos mecanísticos, farmacocinéticos e toxicológicos poderão contribuir para esclarecer o potencial farmacológico desses metabólitos e orientar o desenvolvimento de estratégias

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

farmacêuticas, incluindo sistemas nanoestruturados de liberação. Portanto, *Eleutherine* representa uma fonte de interesse para a pesquisa de novos compostos bioativos, mas sua relevância como fonte de candidatos a agentes antitumorais ainda depende de evidências experimentais mais consistentes e de validação pré-clínica progressiva.

Agradecimento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Capes

REFERÊNCIAS

(1) Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. J Nat Prod. 2020;83(3):770-803. doi:10.1021/acs.jnatprod.9b01285.

(2) Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, *et al.* Natural products in drug discovery: advances and opportunities. Nat Rev Drug Discov. 2021;20(3):200-216. doi:10.1038/s41573-020-00114-z.

(3) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.

(4) Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. Cancer Discov. 2022;12(1):31-46. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-1059.

(5) Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin. 2025;75(1):10-45. doi:10.3322/caac.21871.

(6) Ferreira DP. Perfil fitoquímico do extrato etanólico da ***Eleutherine plicata*** Herb [trabalho de conclusão de curso]. Macapá: Universidade Federal do Amapá; 2021. 49 p. Disponível em: https://repositorio.unifap.br/items/c1477d84-8add-4a2c-ba7a-bad988b9038e. [citado 2026 set 8].

(7) Plants of the World Online. Facilitated by the Royal Botanic Gardens, Kew [Internet]. Kew: Royal Botanic Gardens; 2026. Disponível em: https://powo.science.kew.org/. [citado 2026 set 8].

(8) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.

(9) Graça IRS. Estudo fitoquímico dos bulbos de *Eleutherine bulbosa* (Miller) Urban (Iridaceae) [dissertação]. Manaus: Universidade Federal do Amazonas; 2025. 132 p. Disponível em: https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/10888. [citado 2026 set 8].

(10) Kamarudin AA, Sayuti NH, Saad N, Ab Razak NA, Mohd Esa N. Induction of apoptosis by *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. bulb extracted under optimised extraction condition on human retinoblastoma cancer cells (WERI-Rb-1). J Ethnopharmacol. 2022;284:114770. doi:10.1016/j.jep.2021.114770.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

(11) Milliana A, Listiyana A, Mutiah R, Annisa R, Firadusi AF, Faradila VA, *et al.* The potential of *Eleutherine bulbosa* in inducing apoptosis and inhibiting cell cycle in breast cancer: a network pharmacology approach and in vitro experiments. Asian Pac J Cancer Prev. 2023;24(11):3783-3794. doi:10.31557/APJCP.2023.24.11.3783.

(12) Zakaria NH, Saad N, Che Abdullah CA, Mohd Esa N. The antiproliferative effect of chloroform fraction of *Eleutherine bulbosa* (Mill.) Urb. on 2D- and 3D-human lung cancer cells (A549) model. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(7):936. doi:10.3390/ph16070936.

(13) Shinkai VMT, Sampaio IMO, Santos EG, Galué-Parra AJ, Ferreira DP, Baliza DDMS, *et al.* In vitro cytotoxic effects and mechanisms of action of eleutherine isolated from *Eleutherine plicata* bulb in rat glioma C6 cells. Molecules. 2022;27(24):8850. doi:10.3390/molecules27248850.

(14) Carneiro BA, El-Deiry WS. Targeting apoptosis in cancer therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2020;17(7):395-417. doi:10.1038/s41571-020-0341-y.

(15) Baliza DDMS. Atividade antimicrobiana da Buchenavia tomentosa e dos seus fungos endofíticos e atividade anticancerígena da *Eleutherine plicata* [tese]. Palmas: Universidade Federal do Tocantins; 2023. Disponível em: https://repositorio.uft.edu.br/handle/11612/6155. [citado 2026 set 8].

(16) Liu Y, *et al.* Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer by natural products. Acta Pharm Sin B. 2022.

(17) Kim JH, *et al.* Quinones as anticancer agents: molecular targets and signaling pathways. Cancers (Basel). 2023;15.

(18) Ramos VS, Rodrigues T. Explorando o papel do estresse oxidativo na resistência à quimioterapia: implicações para novas estratégias terapêuticas no câncer. Rev Ensino Educ Cienc Exatas. 2024;5(Esp):296-301. Disponível em: https://revista.grupofaveni.com.br/index.php/ensinoeducacaoeciencias/article/download/2045/1075. [citado 2026 set 8].

(19) Taniguchi K, Karin M. NF-κB, inflammation, immunity and cancer: coming of age. Nat Rev Immunol. 2018;18(5):309-324. doi:10.1038/nri.2017.142.

(20) Wang Y, *et al.* ROS-mediated cancer therapy by quinone compounds: recent advances and future perspectives. Pharmacol Res. 2023;194.

(21) Barros BAF, Moreira MP, Queiroz FR, Silva LM. Análise fenotípica das vias de pluripotência, transição epitélio-mesenquimal e ferroptose em resposta à doxorrubicina em modelo tridimensional de câncer de mama triplo-negativo enriquecido de células-tronco do câncer [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2024. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/items/49b87b68-ead5-4aa6-a987-9ac991b692c5. [citado 2026 set 8].

(22) Almeida YSAP, Espinar MTF, Aranha ESP, Vasconcellos MC, Nunez CV. Phytochemical study and bioactivity of *Eleutherine bulbosa* (Miller) Urb. Res Soc Dev. 2022;11(14):e369111436460. doi:10.33448/rsd-v11i14.36460.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

(23) Uppathi P, Rajakumari S, Saritha KV. Molecular docking: an emerging tool for target-based cancer therapy. Crit Rev Oncog. 2025;30(1):1-13. doi:10.1615/CritRevOncog.2024056533.

(24) Barbosa JC, Barbieri HB, Fill TP, Crnkovic CM. Avanços em técnicas ômicas na descoberta e no estudo de produtos naturais. Quim Nova. 2025;48(6):e-20250190. doi:10.21577/0100-4042.20250190.

(25) Hidayat AF, Wardhana YW, Suwendar, Mohammed AFA, Wathoni N. Nanostructured lipid carriers as co-delivery systems for cancer therapy: prospects and challenges. Int J Pharm X. 2026;11:100548. doi:10.1016/j.ijpx.2026.100548.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.