

## **Investigação científica e tecnológica do efeito protetor da rutina na mucosite intestinal induzida por 5-fluorouracil**

**Scientific and technological investigation of the protective effect of rutin on intestinal mucositis induced by 5-fluorouracil**

**Investigación científica y tecnológica del efecto protector de la rutina sobre la mucositis intestinal inducida por 5-fluorouracil**

Recebido: 30/04/2021 | Revisado: 09/05/2021 | Aceito: 13/05/2021 | Publicado: 31/05/2021

### **Lázaro de Sousa Fideles**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5303-9142>  
Universidade Federal do Ceará, Brasil  
E-mail: [lazarofideles@gmail.com](mailto:lazarofideles@gmail.com)

### **João Antônio Leal de Miranda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0273-4169>  
Universidade Federal do Ceará, Brasil  
E-mail: [joaoantonio@ufpi.edu.br](mailto:joaoantonio@ufpi.edu.br)

### **Paulo Vítor de Souza Pimentel**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9166-5240>  
Universidade Federal do Ceará, Brasil  
E-mail: [paulo\\_vitordesouza@hotmail.com](mailto:paulo_vitordesouza@hotmail.com)

### **Maria Elenir Nobre Pinho Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-7179>  
Universidade Federal do Ceará, Brasil  
E-mail: [elenir.ribeiro@ufc.br](mailto:elenir.ribeiro@ufc.br)

### **Nágila Maria Pontes Silva Ricardo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1849-5403>  
Universidade Federal do Ceará, Brasil  
E-mail: [naricard@ufc.br](mailto:naricard@ufc.br)

### **Joabe Lima Araújo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4806-9192>  
Universidade de Brasília, Brasil  
E-mail: [joabearaujobiotec@gmail.com](mailto:joabearaujobiotec@gmail.com)

### **Jefferson Almeida Rocha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6619-2293>  
Universidade Federal do Maranhão, Brasil  
E-mail: [jeffersonbiotec@gmail.com](mailto:jeffersonbiotec@gmail.com)

### **Maria Francilene Souza Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-1159>  
Universidade Federal do Ceará, Brasil  
E-mail: [lenolysilva@hotmail.com](mailto:lenolysilva@hotmail.com)

### **Gilberto Santos Cerqueira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6717-3772>  
Universidade Federal do Ceará, Brasil  
E-mail: [giufarmacia@hotmail.com](mailto:giufarmacia@hotmail.com)

### **Resumo**

A quimioterapia é um dos principais tratamentos oncológicos, no qual acarreta diversos efeitos colaterais, dentre os quais têm-se a mucosite. A rutina pertence à classe dos flavonoides e apresenta clinicamente funções relevantes, potencialmente benéficas na prevenção de doenças e atividade antioxidante. Portanto, objetivou-se com esse estudo, realizar um monitoramento científico e tecnológico acerca das propriedades farmacológicas da rutina e sua relação como possível agente terapêutico no controle da mucosite intestinal. O monitoramento foi realizado através das bases Science direct e Web of Science e, bases tecnológicas, Instituto Europeu de Patentes e Instituto Nacional de Propriedade Intelectual. Os descritores foram: “Rutin, Rutin” e “ulcer, Rutin” e “biological activity”, “Rutin and pharmacology” e “Rutin and câncer”. As buscas foram realizadas em outubro de 2019, sendo consideradas publicações dos últimos 10 anos. Pode-se verificar que houve um crescimento de estudos relacionados à rutina na última década, podendo destacar diversas atividades farmacológica do composto.

**Palavras-chave:** Neoplasia; Fluoruracil; Gastropatias.

### Abstract

Chemotherapy is one of the main oncological treatments, in which it has several side effects, including mucositis. Rutin belongs to the class of flavonoids and has clinically relevant functions, potentially beneficial in preventing diseases and antioxidant activity. Therefore, the objective of this study was to carry out scientific and technological monitoring of the pharmacological properties of rutin and its relationship as a possible therapeutic agent in the control of intestinal mucositis. Monitoring was carried out through the Science direct and Web of Science bases, and technological bases, the European Patent Institute and the National Intellectual Property Institute. The descriptors were: "Rutin, Rutin" and "ulcer, Rutin" and "biological activity", "Rutin and pharmacology" and "Rutin and cancer". The searches were carried out in October 2019, being considered publications from the last 10 years. It can be seen that there has been an increase in studies related to rutin in the last decade, highlighting several pharmacological activities of the compound.

**Keywords:** Neoplasm; Fluorouracil; Gastropathies.

### Resumen

La quimioterapia es uno de los principales tratamientos oncológicos, en el que tiene varios efectos secundarios, entre ellos la mucositis. La rutina pertenece a la clase de flavonoides y tiene funciones clínicamente relevantes, potencialmente beneficiosas en la prevención de enfermedades y actividad antioxidante. Por tanto, el objetivo de este estudio fue realizar un seguimiento científico y tecnológico de las propiedades farmacológicas de la rutina y su relación como posible agente terapéutico en el control de la mucositis intestinal. El seguimiento se realizó a través de las bases Science direct y Web of Science y bases tecnológicas, el Instituto Europeo de Patentes y el Instituto Nacional de Propiedad Intelectual. Los descriptores fueron: "Rutin, Rutin" y "ulcer, Rutin" y "biological activity", "Rutin and pharmacology" y "Rutin and câncer". Las búsquedas se realizaron en octubre de 2019, considerándose publicaciones de los últimos 10 años. Se puede observar que se ha incrementado los estudios relacionados con la rutina en la última década, destacando varias actividades farmacológicas del compuesto.

**Palabras clave:** Neoplasia; Fluorouracilo; Gastropatías.

## 1. Introdução

A saúde pública de países desenvolvidos e subdesenvolvidos sofre com o câncer, que se caracteriza como uma doença de origem genética mais complexa do mundo, (Fink, 1979), sendo responsável por mais de 12% de todas as causas de mortalidade, mais de 7 milhões de pessoas morrem anualmente da doença, relacionando-se este à maior exposição dos indivíduos a fatores de risco que acarretam o câncer (Brasil, 2016). O desenvolvimento do câncer pode surgir por fatores hereditários e fatores externos, como exposição a agentes radioativos, alimentação não saudável, ausência de exercícios físicos, tabagismo, alcoolismo, exposição a reagentes tóxicos entre uma série de práticas que leva a irritação das células estimulando uma mutação gênica que pode não ser reparada e iniciar um processo de divisão celular desenfreada por mitose se desenvolvendo a um tumor que pode se tornar um câncer maligno (Siegel *et al.*, 2019) Estima-se que para o Brasil no biênio 2018-2019 haverá a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, a cada ano.

Um levantamento de dados por Guerra et al. (2005), mostra que os principais tipos de câncer no Brasil são de próstata, pulmão, estômago, cólon, mama, reto e esôfago, sendo o câncer do reto e esôfago os mais frequentes na população masculina e em mulheres o câncer de mama e colo uterino predominam em diagnósticos clínicos. Destacamos que o câncer de pele não melanoma é o tipo mais frequente em ambos os sexos. No mundo, tanto em países desenvolvidos e subdesenvolvidos os tipos de tumores mais frequentes são de pulmão, de cólon, reto e de estômago, segundo levantamento da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2002).

As alternativas de tratamento mostram efetividade quando tratadas no início do quadro clínico, a depender do tipo de câncer. Assim, temos três principais terapias anticâncer, a cirurgia, radioterapia e quimioterapia, geralmente são associadas as três terapias em conjunto no tratamento cancerígeno (Almeida *et al.*, 2005). A quimioterapia é uma das modalidades de maior cura, controle e palição do câncer, envolvendo o uso de substâncias citotóxicas, administradas principalmente por via endovenosa e pode ser classificada de acordo com a sua finalidade: quimioterapia adjuvante, neoadjuvante, primária, paliativa, monoquimioterapia e poliquimioterapia (Johnston & Spence, 2003).

Associado a isso, temos os efeitos colaterais provocados por esse método terapêutico, onde os agentes farmacológicos

não são específicos apenas para as células tumorais e, portanto, atingem todas as células gerando efeitos citotóxicos, do quais as células afetadas encontram-se as do sistema hematopoiético, mucosa do trato gastrointestinal, folículos capilares, medula óssea, levando a inúmeros efeitos, tais como comprometimento no processo de cicatrização, causar esterilidade, queda dos cabelos, mucosite e teratogenicidade (Chen *et al.*, 2016).

O quimioterápico antimetabolito 5-fluorouracil (5-FU) é uma das drogas mais prescritas no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo mama, pâncreas, cabeça, pescoço e gastrointestinal (Cardani *et al.*, 2014; Abdelrahman *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2016). Os principais efeitos colaterais do 5-FU incluem mielossupressão, diarreia, cardiotoxicidade, dermatite, mucosites oral e intestinal, sendo esta relatada em aproximadamente 80% dos pacientes que receberam o tratamento com 5-FU, além de gerar variações na morfologia intestinal, podendo perturbar barreiras físicas e favorecer a translocação de microorganismos, aumentando a possibilidade de sepse (Yasuda *et al.*, 2013; Yoshida *et al.*, 2014).

A rutina (quercetina-3-rutinosídeo) é um flavonoide, que é relatada apresentar clinicamente funções relevantes, potencialmente benéficas na prevenção de doenças e protegendo a estabilidade do genoma (Sharma *et al.*, 2013). Os compostos fenólicos têm apresentado efeito benéfico, agindo como antioxidantes naturais e ajudam a neutralizar os radicais livres (Yang *et al.*, 2008). Estudos com a rutina demonstram que possui uma significativa atividade antioxidante com importante capacidade de proteção tecidual (Al-Rejaie *et al.*, 2013).

Nesse contexto, esse estudo tem por objetivo realizar um monitoramento científico e tecnológico em nível nacional e internacional acerca das propriedades farmacológicas da rutina e sua relação como possível agente terapêutico no controle da mucosite intestinal.

## 2. Metodologia

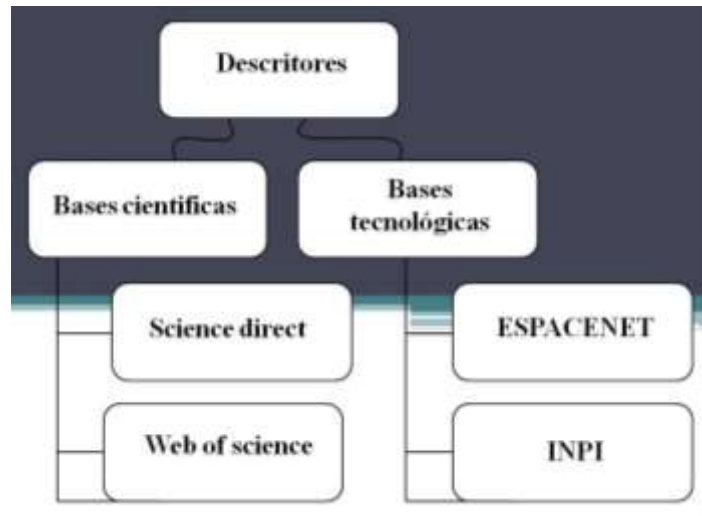
### 2.1. Monitoramento científico e tecnológico

Este estudo se trata de uma prospecção científica e tecnológica, em que seguiu o método de estudo prospectivo de Araújo *et al.* (2020) com algumas modificações. Foram utilizadas quatro bases de dados para efetuar as buscas bibliográficas. Para o monitoramento científico, os dados foram coletados nas bases Science direct e Web of science, enquanto os dados tecnológicos foram provenientes do Instituto Europeu de Patentes (ESPACENET) e do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) do Brasil conforme ilustrado no organograma na Figura 1. A prospecção foi executada utilizando os descritores “Rutin, Rutin” e “ulcer, Rutin” e “biological activity”, “Rutin and pharmacology” e “Rutin and cancer”. As buscas foram realizadas em outubro de 2019 verificando se os termos constavam no título e/ou resumo de artigos de revisão e artigos originais avaliados por pares, publicados na língua inglesa (americana e/ou britânica) e nas respectivas patentes. O estudo levou em consideração propriedades científicas e tecnológicas dos últimos 10 anos.

Após as buscas bibliográficas nas bases de dados, foram selecionadas as propriedade científicas e tecnológicas que foram utilizados neste estudo. Em seguida, foi organizada a diagramação dos dados obtidos em uma seção de "Resultados e Discussão" redigidos pelos nove autores deste estudo (Fideles, L. D. S; de Miranda, J. A. L; Pimentel, P. V. D. S; Ribeiro, M. E. N. P.; Araújo, J. L; Rocha, J. A; Ricardo, N. M. P. S; Silva, M. F. S & Cerqueira, G. S).

Este estudo foi realizado sem a necessidade de aprovação por Comitê de Ética, uma vez que não envolveu nenhum tipo de animal ou humano direta ou indiretamente, tendo apenas resultados de estudos indexados em bases científicas e tecnológicas.

**Figura 1:** Organograma das bases utilizadas nas prospecções científicas e tecnológicas.



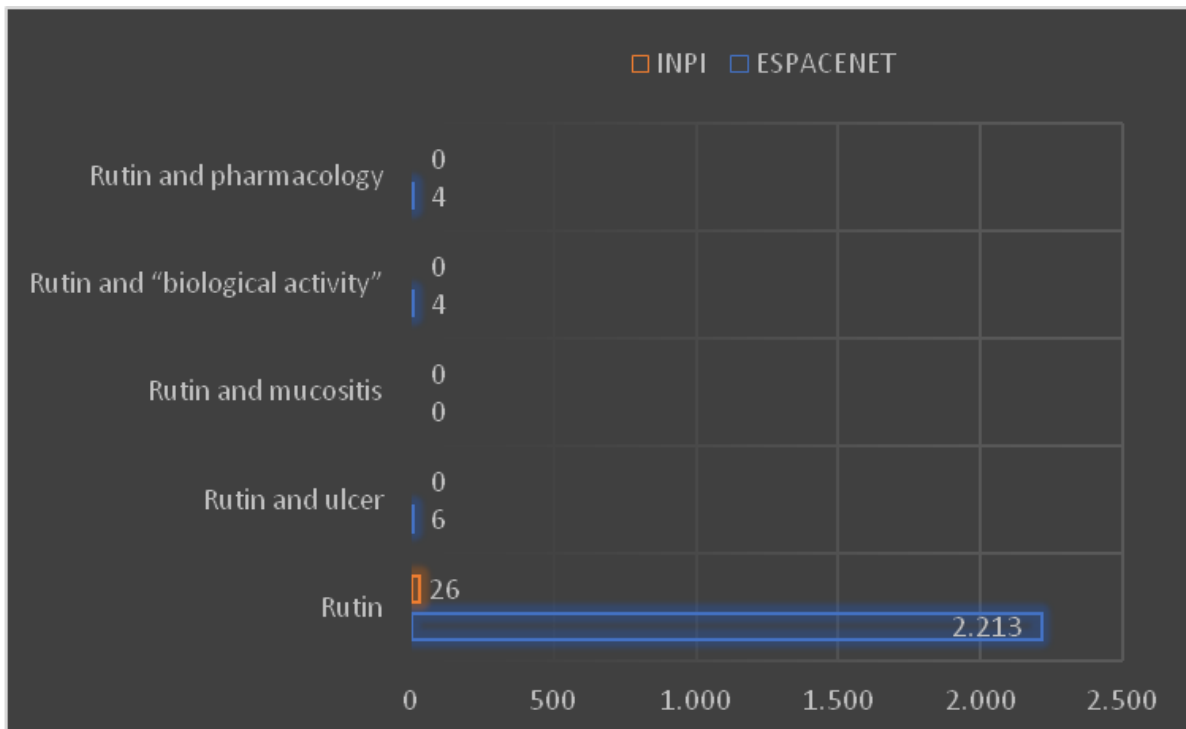
Fonte: Desenvolvido pelos próprios autores (2021).

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1. Monitoramento tecnológico

Para a pesquisa nas bases de patentes, 2.213 patentes relacionadas ao termo rutina estão depositadas ESPACENTE, base que abrange mais de 90 países, já para a base brasileira INPI, consta o total de 26 patentes. A associação de rutina com mucosite não apresentam resultados em nenhuma das bases de busca de propriedades tecnológicas (Gráfico 1).

**Gráfico 1:** Monitoramento científico - relação entre o n° de patentes e as bases de dados de acordo com os descritores.



Fonte: Desenvolvido pelos próprios autores (2021).

As patentes relacionando o termo rutin and ulcer na base ESPACENET eram patentes relacionadas ao isolamento de

rutina isolada da raiz de *Astragalus* sp para o tratamento de úlcera gástrica e com o país de depósito, China. Para o termo Rutin and cancer as patentes relacionavam-se a uso de rutina para o tratamento de câncer pâncreas, pulmão, fígado, leucemia, cérebro, esôfago e mama, bem prevenção do câncer em geral e atividade antioxidante, tendo como países depositantes Estados Unidos, Japão, Coreia e o principal depositante a China.

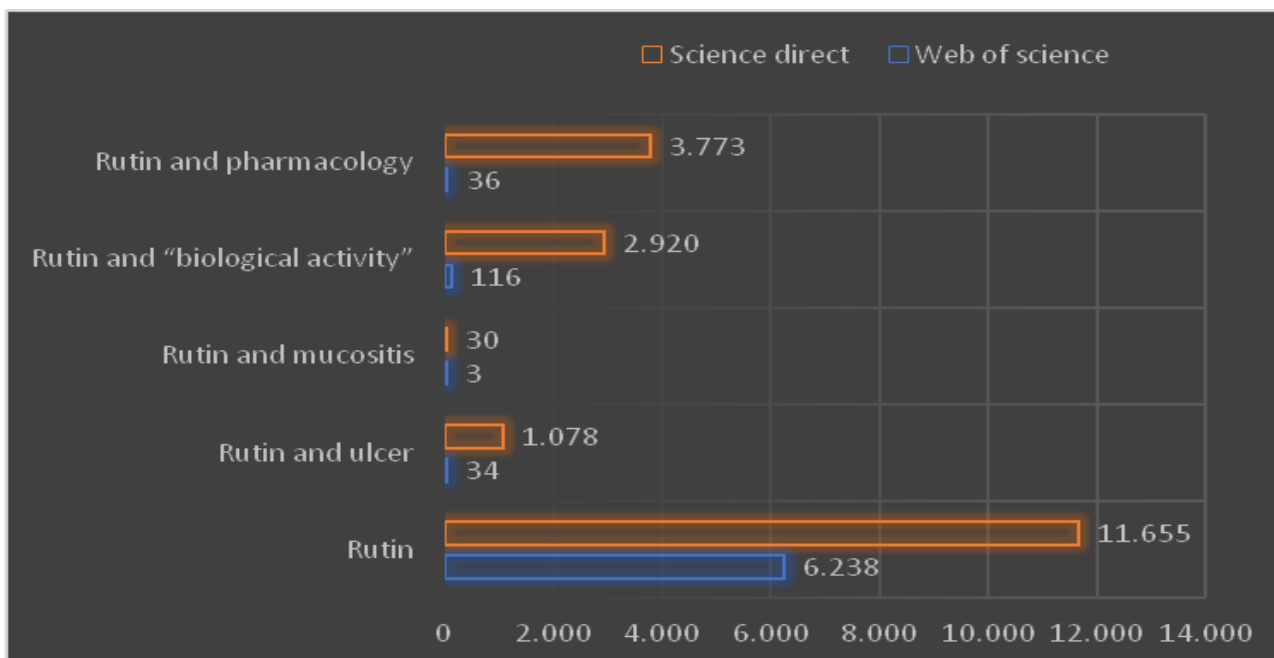
Na base INPI, obteve-se resultados apenas para o termo Rutina, com o total de 26 patentes. As patentes estavam relacionadas ao uso de pelo menos um flavonoide de origem natural ou sintética em associação à ciclofosfamida e/ou ao metotrexato para aumentar a eficácia de tratamentos quimioterapêuticos usados em medicina humana e veterinária para o tratamento de tumores, em particular, no caso de resistência aos agentes quimioterapêuticos atualmente em uso.

Dentre estas, uma preparação farmacológica de suplementos alimentares e medicamentosos, composto de queratina, quercetina e rutina em forma de cápsulas e comprimidos, constituídos a base de antioxidantes poli fenólico de ação natural presente nos vegetais.

### 3.2. Monitoramento científico

Os dados coletados nas bases de artigos científicos nos últimos 10 anos demonstram um elevado número de estudos relacionados ao flavonoide rutina com um total de 17.893 artigos. Pode-se verificar que quando associado a rutina o maior número de publicações está associada à palavra-chave farmacologia (3.809 artigos), para a associação com atividade biológica o número de publicações foi de 3.036 artigos. Pode-se verificar que os estudos relacionados à mucosite e rutina foram maiores na base Science direct (30 artigos), o Web of Science apresentou apenas três artigos (Gráfico 2).

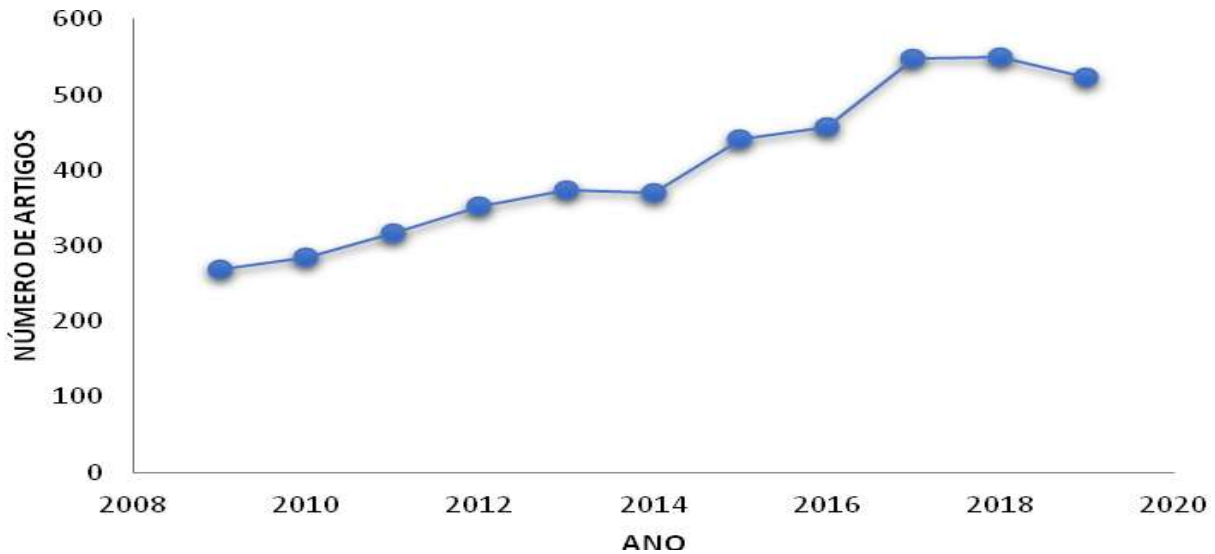
**Gráfico 2:** Monitoramento científico - relação entre o nº de artigos e as bases de dados de acordo com os descritores.



Fonte: Desenvolvido pelos próprios autores (2021).

Avaliou-se a progressão anual dos artigos publicados nos últimos 10 anos, verificou-se que houve um aumento das publicações com rutina a partir do ano de 2013 (374 artigos) e um total de 524 artigos publicados para o ano de 2019 até a data desta pesquisa (Gráfico 3).

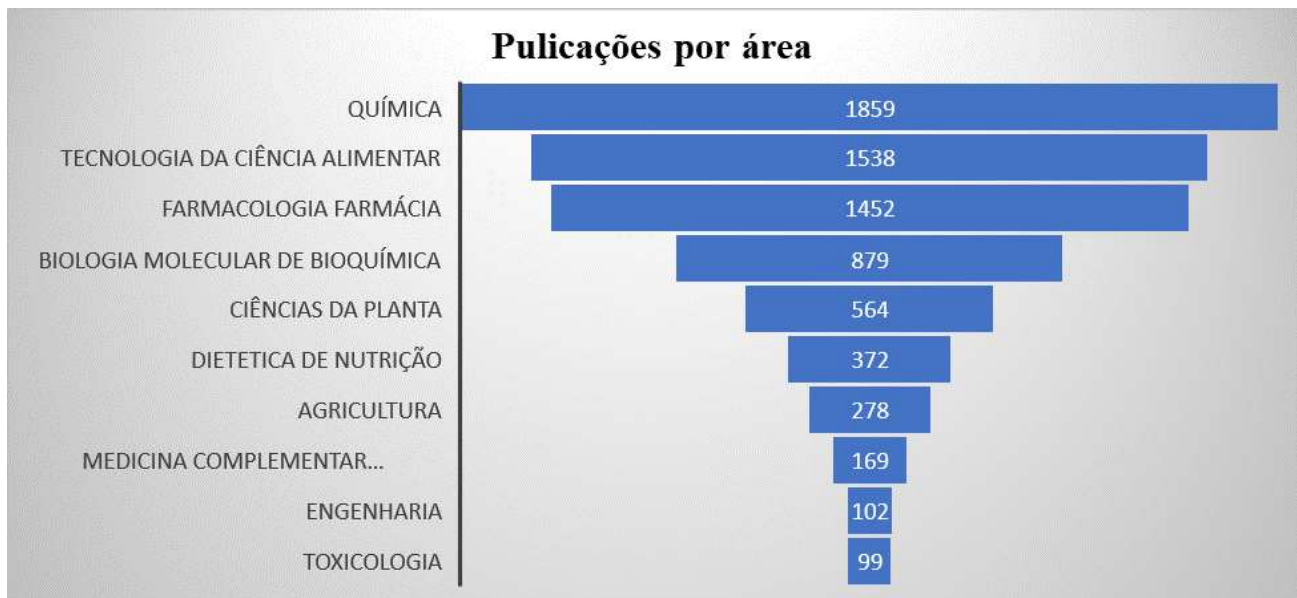
**Gráfico 3:** Número de publicações por ano na base *Web of Science*.



Fonte: Desenvolvido pelos próprios autores (2021).

Também investigou-se as áreas em que as publicações estão concentradas, e a Gráfico 4 mostra as áreas de pesquisa em que a rotina é mais investigada, destacando-se a química (1.859 artigos) e tecnologia da ciência alimentar (1.538) e farmacologia e farmácia (1.452).

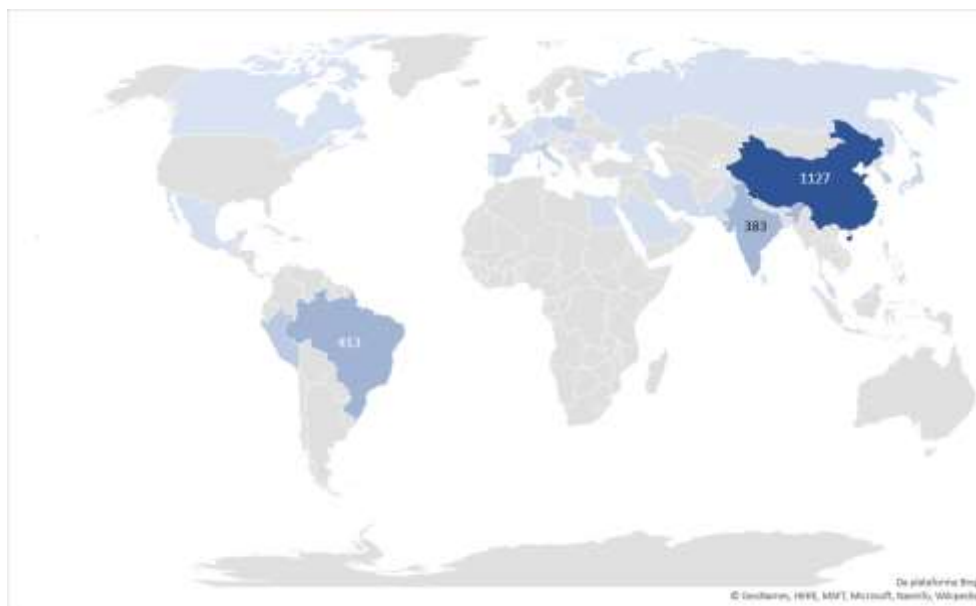
**Gráfico 4:** Número de publicações por área na base *Web of Science*.



Fonte: Desenvolvido pelos próprios autores (2021).

Ao analisar os artigos publicados por países (Figura 2), observa-se os países que mais se destacam com pesquisas relacionadas ao descritor rutin é a China (1.127 artigos), Brasil (413), Peru (248), Coreia do Sul (223), ITÁLIA (195), Estados Unidos da América (185), Polônia (161) e Japão (149).

**Figura 2:** Mapa demonstrando países com maior número de publicações para o descritor rutin.



Nota: Quanto maior a intensidade do azul, maior o número de publicações.  
Fonte: Desenvolvido pelos próprios autores (2021).

Os artigos relacionados à mucosite tratavam de sua relação com os efeitos quimiopreventivos contra a toxicidade induzida por 5-fluorouracil em células HaCaT (Santos *et al.*, 2018). A rutina reduziu os níveis de oxidante e aumentou os níveis de antioxidantes em relação aos tecidos saudáveis e impediu o dano histopatológico induzido pela cisplatina em ratos (Topal *et al.*, 2018).

O interesse de estudos com a rutina se deve a suas diversas propriedades biológicas demonstradas, como uma significativa atividade antioxidante com importante capacidade de proteção tecidual (Al-Rejaie *et al.*, 2013). A síntese de lipossomas aniônicos, catiônicos e zwitteriônicos, carregados com rutina apresenta alta citotoxicidade e efeitos protetores contra o estresse oxidativo (Bonechi *et al.*, 2018).

A rutina apresenta efeito anti-hiperglicêmico, esse efeito inclui uma diminuição da absorção de carboidratos pelo intestino delgado, inibição da gliconeogênese tecidual, aumento da captação de glicose tecidual, estimulação da secreção de insulina pelas células beta e proteção da ilhota de Langerhans contra a degeneração. Também diminui a formação de sorbitol, espécies reativas de oxigênio, precursores de produtos finais de glicação avançada e citocinas inflamatórias. Esses efeitos são considerados responsáveis pelo efeito protetor da rutina contra nefropatia induzida por hiperglicemia e dislipidemia, neuropatia, dano hepático e distúrbios cardiovasculares (Ghorbani, 2017).

A atividade anti-inflamatória de rutina foi avaliada por Mascaraque *et al.* (2014), os quais concluíram que a rutina exerce atividade anti-inflamatória intestinal na colite crônica dependente de linfócitos T via liberação de quercetina e ações envolvendo células T de mucosa e linfonodos. Kamel e Mostafa (2015) desenvolveram preparações dérmicas de nanopartículas das fotoprotetoras do flavonóide antioxidante rutina o que comprovou sua alta eficiência como fotoprotetora.

Estudos de turvação e fibrina da coagulação revelaram que a rutina reduz o coágulo de fibrina de maneira dependente da concentração. Constatou-se que a rutina prolonga o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), o tempo de protrombina (TP) e o tempo de fechamento (TC). Além disso, diminuiu a atividade da proteína pró-coagulante, trombina, sugerindo que a rutina tem um potente agente anti-trombótico para doenças cardiovasculares. (CHOI *et al.*, 2015).

O efeito da rutina foi avaliado, através de parâmetros bioquímicos, no diabetes experimental induzido por estreptozotocina (STZ) em ratos. As atividades de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e lactato

desidrogenase (LDH) foram significativamente aumentadas no soro de ratos diabéticos STZ. A rotina impede alterações nas atividades da ALT, AST e LDH no soro, fígado e coração, indicando o efeito protetor da rotina contra a toxicidade hepática e cardíaca causada pela STZ (Fernandes *et al.*, 2010).

O efeito hepatoprotetor da rotina foi avaliado contra lesões hepáticas induzidas por tetracloreto de carbono (CCl<sub>4</sub>) em ratos, demonstrando proteção significativa com a depleção de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (ALP), gama glutamil transpeptidase ( $\gamma$ -GT) no soro como foi levantado pela indução de CCl<sub>4</sub>. Além disso, causou aumento na fragmentação do DNA e nos danos do oxo8dG, enquanto a diminuição da expressão do p53 e do CYP 2E1 induzida pelo CCl<sub>4</sub>, foi restaurada com o tratamento da rotina (Hafez *et al.*, 2015; Khan; Khan & Sahreen, 2012).

A rotina apresenta efeito protetor, citotóxico e induz apoptose em células colorretal (HTC) *in vitro*. Após o tratamento com 24h induziu dano ao DNA, mostrado no ensaio cometa, mas teve um efeito genotóxico no teste do micronúcleo (Marcarini *et al.*, 2011). Guerrero *et al.* (1994) verificaram o efeito citoprotetor da rotina contra a lesão gástrica induzida pelo etanol em ratos, demonstrando efeito citoprotetor contra a lesão do etanol no rato, mas esta propriedade não pareceu ser mediada pelas prostaglandinas.

#### 4. Conclusão

A partir deste estudo de monitoramento científico e tecnológico, pôde-se verificar que houve um crescente aumento de estudos relacionados à rotina na última década, podendo destacar diversas atividades farmacológica do composto e tendo o Brasil como um dos países que mais publicam na área farmacológica com este composto. Pôde-se verificar ainda, que existem poucos estudos que tratam da atividade deste flavonoide contra danos causados a mucosa gastrointestinal, havendo a necessidade de mais estudos categóricos com relação ao efeito protetor da rotina na mucosite intestinal.

#### Agradecimentos

Esta pesquisa foi apoiada pela Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico - FUNCAP. Os autores agradecem ao departamento de Núcleo de Estudos em Microscopia e Processamento de Imagem (NEMPI) e ao Laboratório de Polímeros e Inovação de Materiais (LabPIM) da UFC pelo apoio. Os autores também agradecem a colaboração do Grupo de Pesquisa em Química Medicinal e Biotecnologia - QUIMEBIO da Universidade Federal do Maranhão - UFMA, Campus de São Bernardo e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES pela bolsa de estudo.

#### Referências

- Almeida, V. L. D., Leitão, A., Reina, L. D. C. B., Montanari, C. A., Donnici, C. L., & Lopes, M. T. P. (2005). Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Química nova*, 28(1), 118-129. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000100021>
- Al-Rejaie, S. S., Aleisa, A. M., Sayed-Ahmed, M. M., Al-Shabanah, O. A., Abuhashish, H. M., Ahmed, M. M., & Hafez, M. M. (2013). Protective effect of rutin on the antioxidant genes expression in hypercholesterolemic male Westar rat. *BMC complementary and alternative medicine*, 13(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-136>
- Araújo, J. R., Gonçalves, P., & Martel, F. (2011). Chemopreventive effect of dietary polyphenols in colorectal cancer cell lines. *Nutrition Research*, 31(2), 77-87. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2011.01.006>
- Araújo, J. L., Azevedo, V. S., Araújo, A. D. S., Araújo, J. L., Araújo, I. L., Sousa, L. A. D., & Rocha, J. A. (2020). SARS-CoV-2 or COVID-19: the search for alternative treatment for the new coronavirus. *International Journal of Development Research*, 10(6), 37117-37122. <https://repositorio.unb.br/handle/10482/39872>
- Bonechi, C., Donati, A., Tamasi, G., Leone, G., Consumi, M., Rossi, C., & Magnani, A. (2018). Protective effect of quercetin and rutin encapsulated liposomes on induced oxidative stress. *Biophysical chemistry*, 233, 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2017.11.003>



- Choi, J. H., Kim, D. W., Park, S. E., Lee, H. J., Kim, K. M., Kim, K. J., & Kim, S. (2015). Anti-thrombotic effect of rutin isolated from *Dendropanax morbifera* Leveille. *Journal of bioscience and bioengineering*, 120(2), 181-186. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2014.12.012>
- Chen, P., Mancini, M., Sonis, S. T., Fernandez-Martinez, J., Liu, J., Cohen, E. E., & Toback, F. G. (2016). A novel peptide for simultaneously enhanced treatment of head and neck cancer and mitigation of oral mucositis. *PLoS One*, 11(4), e0152995. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152995>
- Cragg, G. M., & Newman, D. J. (2005). Plants as a source of anti-cancer agents. *Journal of ethnopharmacology*, 100(1-2), 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.011>
- Marcarini, J. C., Tsuboy, M. S. F., Luiz, R. C., Ribeiro, L. R., Hoffmann-Campo, C. B., & Mantovani, M. S. (2011). Investigation of cytotoxic, apoptosis-inducing, genotoxic and protective effects of the flavonoid rutin in HTC hepatic cells. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 63(5), 459-465. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.03.005>
- Fernandes, A. A. H., Novelli, E. L. B., Okoshi, K., Okoshi, M. P., Di Muzio, B. P., Guimarães, J. F. C., & Junior, A. F. (2010). Influence of rutin treatment on biochemical alterations in experimental diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 64(3), 214-219. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2009.08.007>
- Ghorbani, A. (2017). Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 96, 305-312. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.001>
- GLOBOCAN. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. <<https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>>.
- Graham, J. G., Quinn, M. L., Fabricant, D. S., & Farnsworth, N. R. (2000). Plants used against cancer—an extension of the work of Jonathan Hartwell. *Journal of ethnopharmacology*, 73(3), 347-377. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00341-X](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00341-X)
- Guerra, M. R., Gallo, C. D. M., Mendonça, G. A., & Silva, G. A. (2005). Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 51(3), 227-34.
- Guerrero, C. P., Martin, M. J., & Marhuenda, E. (1994). Prevention by rutin of gastric lesions induced by ethanol in rats: role of endogenous prostaglandins. *General Pharmacology: The Vascular System*, 25(3), 575-580. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(94\)90217-8](https://doi.org/10.1016/0306-3623(94)90217-8)
- Hafez, M. M., Al-Harbi, N. O., Al-Hoshani, A. R., Al-Hosaini, K. A., Al Shrari, S. D., Al Rejaie, S. S., & Al-Shabanah, O. A. (2015). Hepato-protective effect of rutin via IL-6/STAT3 pathway in CCl 4-induced hepatotoxicity in rats. *Biological research*, 48(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s40659-015-0022-y>
- Johnston, P. G., & Spence, R. A. J. (2003). Oncologia: câncer de pele. *Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan*, 125-134.
- Kamel, R., & Mostafa, D. M. (2015). Rutin nanostructured lipid cosmeceutical preparation with sun protective potential. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 153, 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.09.002>
- Khan, R. A., Khan, M. R., & Sahreen, S. (2012). CCl 4-induced hepatotoxicity: protective effect of rutin on p53, CYP2E1 and the antioxidative status in rat. *BMC complementary and alternative medicine*, 12(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-178>
- La Casa, C., Villegas, I., De La Lastra, C. A., Motilva, V., & Calero, M. M. (2000). Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. *Journal of ethnopharmacology*, 71(1-2), 45-53. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(99\)00174-9](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(99)00174-9)
- Mascaraque, C., Aranda, C., Ocón, B., Monte, M. J., Suárez, M. D., Zarzuelo, A., & de Medina, F. S. (2014). Rutin has intestinal antiinflammatory effects in the CD4+ CD62L+ T cell transfer model of colitis. *Pharmacological research*, 90, 48-57. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.09.005>
- Salgaller, M. L., & Lodge, P. A. (1998). Use of cellular and cytokine adjuvants in the immunotherapy of cancer. *Journal of surgical oncology*, 68(2), 122-138. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9098\(199806\)68:2%3C122::AID-JSO10%3E3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9098(199806)68:2%3C122::AID-JSO10%3E3.0.CO;2-4)
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(1), 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- Silverthorn, D. U. (2010). *Fisiologia humana: uma abordagem integrada*. Artmed editora.
- Teixeira, L. A. (2010). O controle do câncer no Brasil na primeira metade do século XX. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 17, 13-31, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-59702010000500002>
- Topal, İ., Bilgin, A. Ö., Çimen, F. K., Kurt, N., Süleyman, Z., Bilgin, Y., & Altuner, D. (2018). The effect of rutin on cisplatin-induced oxidative cardiac damage in rats. *Anatolian journal of cardiology*, 20(3), 136. <https://dx.doi.org/10.14744/2FAnatolJCardiol.2018.32708>
- World Health Organization. (2002). Policies and managerial guidelines for national cancer control programs. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 12(5), 366-70.
- Yang, J., Guo, J., & Yuan, J. (2008). In vitro antioxidant properties of rutin. *LWT-Food Science and Technology*, 41(6), 1060-1066. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2007.06.010>