

# Flavonóides: potencial terapêutico no estresse oxidativo

Dornas, W.C.<sup>1</sup>; Oliveira, T.T.<sup>2</sup>; Rodrigues-das-Dores, R.G.<sup>2</sup>; Santos, A.F.<sup>2</sup>; Nagem, T.J.<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Química, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil.

Recebido 10/09/2007 / Aceito 18/03/2008

## RESUMO

**Flavonóides pertencem a uma classe de compostos polifenólicos produzidos por plantas a partir da via dos fenilpropanóides. Embora possuam atividades benéficas, suas aplicações como suplemento dietético é vista com precaução, já que, participam de vários processos no organismo. Nessa revisão foram avaliados os flavonóides, suas classes, seus efeitos em doenças crônico-degenerativas, uma vez que, o interesse por eles tem aumentado pelas suas propriedades em combater radicais livres.**

*Palavras-chave:* flavonóides; polifenóis; radical livre; estresse oxidativo.

## INTRODUÇÃO

Flavonóides são compostos polifenólicos biossintetizados a partir da via dos fenilpropanóides e do acetato, precursores de vários grupos de substâncias como aminoácidos alifáticos, terpenóides, ácidos graxos dentre outros (Mann, 1987). Eles participam de importantes funções no crescimento, desenvolvimento e na defesa dos vegetais contra o ataque de patógenos (Dixon & Harrison, 1990) e estão presentes na maioria das plantas, concentrados em sementes, frutos, cascas, raízes, folhas e flores (Feldmann, 2001). As principais fontes de flavonóides incluem frutos (uvas, cerejas, maçã, groselhas, frutas cítricas, entre outros) e hortaliças (pimenta, tomate, espinafre, cebola, brócolis, dentre outras folhosas) (Barnes et al., 2001), sendo seu consumo estimado na dieta humana entre 1-2g por dia (DeVries et al., 1997).

Plantas medicinais e condimentares que contêm flavonóides são usadas há milhares de anos na medicina oriental. No entanto, a despeito da literatura avaliada, ainda são pouco usados terapêuticamente na medicina popular do ocidente (Middleton et al., 2000), embora possuam atividade antioxidante na função protetora e no tratamento de doenças degenerativas mediadas por estresse oxidativo (Lopez-Revuelta et al., 2006).

Mais de 8.000 flavonóides já foram identificados (Pietta, 2000) e sua estrutura básica consiste em um núcleo fundamental, constituído de quinze átomos de carbono arranjados em três anéis (C6-C3-C6), sendo dois anéis fenólicos substituídos (A e B) e um pirano (cadeia heterocíclica C) acoplado ao anel A (Figura 1) (Di Carlo et al., 1999).

Os flavonóides são subdivididos nas principais classes: flavonas, flavonóis, chalconas, auronas, flavanonas, flavanas, antocianidinas, leucoantocianidinas, proantocianidinas, isoflavonas e neoflavonóides (Bravo, 1998).

Flavonas e flavonóis são de origem biossintética muito próxima. Os flavonóis são, na verdade, flavonas substituídas na posição C3 por uma hidroxila. Suas análises, sínteses e reações possuem, por isso, base teórica comum (Zuanazi & Montanha, 2002). Algumas das flavonas e flavonóis mais comuns estão apresentadas na Tabela 1.

Apigenina e luteolina, livres (agliconas) ou conjugadas (heterosídeos) são as flavonas mais abundantes encontradas nas plantas. Os flavonóis mais encontrados em vegetais são canferol, quercetina e miricetina encontrados, por exemplo, no chá preto (*Camellia sinensis* L) (Fennema, 1992). Estudos sobre atividade estrutural indicam que a presença de uma hidroxila em C3 no anel heterocíclico e um catecol no anel B favorecem a atividade antioxidante (Pietta, 2000).

Antocianidinas são pigmentos vegetais responsáveis pelas cores laranja, azul, roxa e tonalidades de vermelho, violeta encontrada em flores, frutos, folhas, caules e tubérculos de plantas (Andersen & Jordheim, 2006). São compostos solúveis em água e instáveis em altas temperaturas (Shahidi & Nacz, 1995). Caracterizadas pelo núcleo básico flavílico que consiste de dois anéis aromáticos unidos por uma unidade de três carbonos e condensada por um oxigênio. Aproximadamente 22 agliconas são conhecidas, das quais 18 ocorrem naturalmente e apenas seis (pelargonidina, cianidina, delphinidina, peonidina, petunidina e malvidina) são importantes em alimentos (Tabela 1). Nos últimos anos, o interesse por esses pigmentos se intensificou uma vez que pesquisas têm demonstrado que as antocianinas e suas respectivas agliconas são compostos bioativos e que possuem capacidade antioxidante, entre vários outros efeitos farmacológicos (Kähkönen & Heinonen, 2003).

\*Autor Correspondente: Tanus Jorge Nagem - Departamento de Química Universidade Federal de Ouro Preto - Campus Universitário - Morro do Cruzeiro CEP: 35400-000 - Ouro Preto - MG - Telefone: (31) 3559-1367 - e-mail: tanus@ufop.br

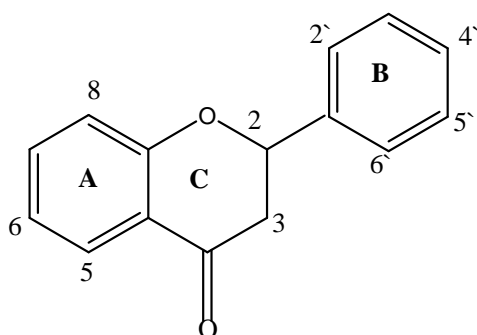


Figura 1. Estrutura básica dos flavonóides.

As chalconas possuem coloração amarelada, e, quimicamente, não apresentam anel C, enquanto que as auronas podem ser definidas como cetonas  $\alpha$ - $\beta$ -insaturadas onde tanto a carbonila quanto a porção olefínica estão ligadas a grupamentos aromáticos. Possuem amplo espectro de atividade biológica e são alvos de vários estudos de isolamento, identificação e investigação de propriedades biológicas (Harborne, 1984; Hahlbrock, 1981).

Já as flavanonas são intermediárias biossintéticas da maioria das classes de flavonóides, sendo que as flavanonas e as di-hidrochalconas podem ter influência no sabor amargo ou doce (Zuanazzi & Montanha, 2002). Pequenas modifi-

Tabela 1 -Alguns exemplos dos representantes das subclasses de flavonóides.

FLAVONÓIDES	POSIÇÃO DOS SUBSTITUINTES NA ESTRUTURA BÁSICA DOS FLAVONÓIDES *								
	3	5	7	3'	4'	5'			
<i>Antocianidinas</i>									
Cianidina	OH	OH	OH	OH	OH	OH			
Delfinidina	H	H	H	OH	H	OH			
Malvidina	H	H	H	O-Me	H	O-Me			
Pelargonidina	OH	OH	OH	OH	H	H			
Peonidina	H	H	H	O-Me	H	OH			
<i>Flavanols</i>									
(+) – Catequina	H	OH	H	OH	OH	H			
<i>Flavanona</i>									
Naringenina	H	OH	OH	H	OH	H			
Naringina	H	OH	O-Ru	H	OH	H			
Hesperedina	H	OH	O-Ru	OH	O-Me	H			
<i>Flavonas</i>									
Apigenina	H	OH	OH	H	OH	H			
Crisina	H	OH	OH	H	H	H			
Diosmina	H	OH	O-Ru	OH	O-Me	H			
<i>Flavonóis</i>									
Quercetina	OH	OH	OH	H	OH	H			
Canferol	H	OH	OH	H	OH	H			
Miricetina	H	OH	OH	OH	OH	OH			
<i>Isoflavonóides</i>									
Daidzeína	H	H	OH	H	OH	H			
Genisteína	H	OH	OH	H	OH	H			
FLAVONÓIDES	POSIÇÃO DOS SUBSTITUINTES NA ESTRUTURA BÁSICA DOS FLAVONÓIDES*								
	2	3	4	6	7	3'	4'	5'	6'
<i>Auronas</i>									
Aureusina	H	H	OH	H	H	OH	OH	O-Gli	H
Aureusidina	H	H	OH	OH	H	OH	OH	H	H
<i>Chalconas</i>									
Florentina	OH	H	OH	OH	H	H	H	H	OH
Floridzina	O-Gl	H	H	OH	H	H	H	H	OH

Adaptado de: Bravo (1998) Legenda: Ru-Rutina Me-Metil Gl-Glicose Gli-Glicosídeo.

\*Os números 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 3', 4' 5' e 6' indicam a posição dos substituintes na estrutura fundamental dos flavonóides (Figura 1).

cações na molécula, sejam nas posições e/ou na natureza dos açúcares ou outros substituintes no anel A e/ou B, podem produzir grandes alterações nas propriedades físicas.

Flavanas, leucoantocianidinas e proantocianidinas fazem parte de uma classe de flavonóides nos quais é possível encontrar estruturas oligomerizadas. Estudos *in vivo* com o extrato de proantocianidinas de sementes de uvas (*Vitis sp*) comprovam eficácia desse como eliminador de radicais livres e inibidor de danos oxidativos nos tecidos superiores ao da vitamina C, E e  $\beta$ -caroteno (Bagchi et al., 1998). Além disso, resultados experimentais demonstram que proantocianidina inibe não competitivamente a xantina oxidase (uma das enzimas responsáveis pela formação de radicais livres), e as enzimas elastase, colagenase, hialuroninase e  $\beta$ -glicoronidase (Bombardelli & Morazzoni, 1995).

Isoflavonóides apresentam uma variação estrutural não somente entre o número e complexidade dos substituintes, mas também nos níveis de oxidação do anel. Exercem efeito sobre metabolismo de hormônios sendo considerados fitoestrógenos (Kurzer, 2000). Nessa classe, genisteína e daidzeína (Tabela 1) são os mais consumidos na dieta, sendo encontrados em soja (*Glycine Max, Fabaceae*) (Perry et al., 2007) e alguns legumes (Veitch, 2007). Além de possuírem atividade estrogênica na reposição hormonal pós-menopausa (Lu et al., 1996), pode diminuir LDL (Lipoproteína de baixa densidade) (Tikkanen, 1996), aumentar HDL (Lipoproteína de alta densidade) (Walsh et al., 1994) e também têm atividade antifúngica e antimicrobiana (Dastibar et al., 2004).

Os termos ROS (Espécies de Oxigênio Reativo) coletivamente denotam radicais como superóxido ( $O_2^-$ ) e hidroxila (OH) bem como espécies não radicalares derivadas de oxigênio como peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) (Halliwell & Gutteridge, 1990).

Alguns dos muitos efeitos conhecidos da formação aumentada de ROS em sistemas biológicos incluem a peroxidação de membranas lipídicas, dano oxidativo de ácidos nucleicos, carboidratos e oxidação de grupos sulfídricos nas proteínas (Sies, 1991). Radicais livres influenciam a formação de espécies que danificam o DNA e promovem a carcinogênese. Existe também grande interesse na função de ROS na aterosclerose, trauma, infarto miocárdico, artrite e isquemia (Halliwell & Gutteridge, 1990). Detoxificação de ROS nas células é promovido por sistemas enzimáticos e não enzimáticos, que constituem defesa antioxidante. Sistemas enzimáticos incluem enzimas como SOD (superóxido dismutase), catalase, glutatona peroxidase, entre outras (Sies & Cadenas, 1985) que agem especificamente contra ROS.

A capacidade antioxidante de compostos fenólicos é determinada por sua estrutura, em particular por hidroxilas que podem doar elétrons e suportar como resultado a deslocalização em torno do sistema aromático. Outro determinante estrutural importante é a capacidade antioxidante de flavonóides atribuídas às hidroxilas em C4 e C3, que atuam no aumento do potencial antioxidante (Lien et al., 1999), e, além disso, estudos indicam que

agliconas, incluindo quercetina, luteolina, miricetina e canferol têm grande capacidade antioxidante, maior que de flavonóides conjugados, como a quercetina-3-glicosídica, quercetina e rutina (Noroozi et al., 1998).

### Flavonóides nas doenças crônico-degenerativas

#### *Ações em relação à Doença Arterial Coronariana (DAC)*

Evidências epidemiológicas crescentes sugerem que há correlação negativa entre consumo de alimentos ou bebidas ricas em polifenóis e a incidência de doenças cardiovasculares (Rein et al., 2000).

Estudos sugerem que o consumo de chá (*Camellia sinensis*) está associado à redução do risco de eventos cardiovasculares, mas os mecanismos do benefício ainda permanecem indefinidos (Yamada & Watanabe, 2007). Os polifenóis poderiam inibir a agregação plaquetária por diferentes mecanismos, incluindo inibição da lipoxigenase, ciclooxigenase (Laughton et al., 1991) e AMPc (Landolfi et al., 1984). Outros efeitos inibitórios de plaqueta incluem antagonismo de receptor de tromboxano (Tzeng et al., 1991), varredores de ROS como ânion superóxido (Robak & Gryglewski, 1988), diminuição da ativação da fosfolipase C (Pignatelli et al., 2000) e inibição da peroxidação lipídica (Gryglewski et al., 1987). Flavonóides também aumentam a produção de óxido nítrico (NO) pelo endotélio (Andriambelison et al., 1997) que é potente inibidor da adesão e agregação plaquetárias (Freedman et al., 1997) e trombose (Freedman et al., 1998).

O aumento de LDLs e especialmente LDL oxidadas são reconhecidas como fator de risco em DAC. Supõe-se que os flavonóides, primeiramente, possam reduzir a geração ou aumento de radicais livres nos macrófagos ou podem proteger o  $\alpha$ -tocoferol na LDL de oxidação por serem oxidados pelos próprios radicais livres. Em segundo lugar, possam regenerar  $\alpha$ -tocoferol ativo pela doação de átomos de hidrogênio ao radical  $\alpha$ -tocoferol; e, este é formado quando doa hidrogênio ao radical de peroxidação lipídica para terminar a reação de cadeia. Em terceiro lugar, possam sequestrar íons como ferro e cobre, e desta forma diminuir os radicais livres no meio. Essa sugestão é apoiada por dados experimentais confirmados de que compostos fenólicos no vinho tinto inibem a oxidação de LDL catalisada pelo cobre (Frankel et al., 1993).

Já foi demonstrado em estudos realizados por nosso grupo que alguns flavonóides têm efeito hipolipidêmico além de possuírem ação antioxidante. Assim, Santos et al. (1999), em estudos com naringenina, rutina, ácido nicotínico, isoladas e em associação, no metabolismo dos lipídios, comprovaram que naringenina e ácido nicotínico, isolados e associados e ácido nicotínico-rutina, apresentaram o maior percentual redução do colesterol, enquanto que naringenina e rutina foram mais eficazes na redução do colesterol puro e dos triacilgliceróis respectivamente. Ricardo et al. (2001) estudaram a ação da morina, quercetina e ácido nicotínico isoladamente e em associação no meta-

bolismo lipídico em ratos hiperlipidêmicos. O flavonóide morina apresentou redução do colesterol em relação ao controle, de 66,21%; os animais tratados com quercetina, redução de 68,10%; com ácido nicotínico, 48,45%; com ácido nicotínico e morina, 65,44%. Já os animais tratados com ácido nicotínico e quercetina, 58,58%. Os autores concluíram que os níveis de colesterol-HDL, nos ratos hiperlipidêmicos tratados com morina apresentaram redução de 52,48% em relação ao controle, com quercetina 54,03%; com ácido nicotínico, 4,24%; com ácido nicotínico e morina, 40,03%; com ácido nicotínico e quercetina, 47,41%. Com relação aos níveis de triacilgliceróis, os ratos hiperlipidêmicos tratados com morina, reduziram 68,13%; com quercetina, 59,05%; com ácido nicotínico, 46,07%; com ácido nicotínico e morina, 71,33%; com ácido nicotínico e quercetina, 61,28%. Silva et al. (2001), trabalhando com naringina e rutina sobre o metabolismo lipídico de aves hipercolesterolêmica, observaram reduções significativas nos níveis sanguíneos de colesterol total quando comparados com o grupo controle. Os níveis de colesterol total foram reduzidos por naringina em 32,17%, e rutina em 28,82%. O colesterol-HDL, com naringina obteve aumento de 23,12%, e com rutina obteve redução de 1,97%. O colesterol-LDL com naringina foi reduzido em 49,85% e com rutina em 28,32%. Ainda, concluem que todas as substâncias testadas foram efetivas em reduzir os níveis de colesterol VLDL e triacilgliceróis, (naringina 90,18% e rutina 89,84%). Oliveira et al. (2002) avaliaram o efeito de diferentes doses de baicaleína, morina, naringenina, naringina, quercetina e rutina (5 a 15 mg) no aumento dos níveis de colesterol-HDL. A rutina e a quercetina, na dose de 5mg, foram as substâncias mais eficazes na redução do colesterol total (55% e 56,4%) seguidas da morina, naringenina e naringina, enquanto a baicaleína teve a menor redução (23,79%). Já na dose de 10mg, a rutina, a quercetina, a naringenina e a naringina foram as mais eficazes (48,89%, 47,97%, 54,03% e 49,34% respectivamente), seguidas da morina e baicaleína (41,89% e 45,42% respectivamente). Na concentração de 15mg, a naringina foi mais eficaz (47,78%). A quercetina (5 e 10 mg) foi a substância que mais reduziu o colesterol-HDL, seguida pela rutina (5, 10 e 15 mg), morina (5 mg), naringenina (5 mg), naringina (5 mg), quercetina (15 mg), naringenina (10 e 15mg) e naringina (10 mg). Os níveis de colesterol-HDL foram reduzidos com a baicaleína (5 e 10 mg). Já nos triacilgliceróis, a baicaleína provocou a maior redução, seguida pela rutina (5 mg), morina (5 mg) e naringina (15 mg). Diversos mecanismos de ação foram atribuídos aos flavonóides para explicar seus efeitos no metabolismo lipídico. Um destes envolve suas ações no aumento da excreção de sais biliares nas fezes e um outro abrange a capacidade de elevar a atividade do sistema microssomal hepático, conseqüentemente aumentando o metabolismo lipídico (Nagem et al., 1994; Nagem et al., 2001; Pinto et al., 1999).

Quercetina foi associada com redução de placa

aterosclerótica em artéria carótida e aorta em animais alimentados com dieta rica em lipídios (Juzwiak et al., 2005) já que um dos passos chaves no desenvolvimento da aterosclerose é a modificação oxidativa das LDLs, as quais são eliminadas por macrófagos conduzindo a formação de células espumosas na parede dos vasos (Esterbauer et al., 1992). O mecanismo antiaterosclerótico de quercetina pode ser devido a propriedades antioxidantes já que se evidenciou redução da formação de MDA em animais co-administrados com flavonóides e dietas ricas em lipídios.

#### *Ações em doenças cerebrovasculares*

O cérebro é conhecido por ser susceptível a dano oxidativo em função da alta utilização de oxigênio, e dos altos níveis de lipídios não saturados e metais de transição como ferro, além, dos mecanismos deficientes em defesa antioxidativa (Reiter, 1995). Além disso, ROS e peroxidação lipídica têm sido implicadas na patogênese de desordens neurológicas incluindo trauma cerebral, isquemia e doenças neurodegenerativas (Halliwell, 1992). Assim, agentes farmacológicos são capazes de eliminar radicais livres e/ou inibir peroxidação lipídica, e, desta maneira, proteger neurônios de injúria oxidativa podendo prover completo uso na prevenção ou tratamento de desordens neurodegenerativas causadas por stress oxidativo.

Heo & Lee (2004) comprovaram que o efeito protetor de quercetina foi superior ao da vitamina C, ao prevenir o efeito de redução de glutathione, e, proteger o cérebro do estresse oxidativo induzido por neurotoxicidade devido às propriedades estruturais e benefícios fisiológicos da quercetina. Como a permeabilidade cerebral é controlada por características psicoquímicas como hidrofobicidade ou lipofilicidade, quercetina pode entrar em regiões cerebrais beneficiando-se de funções antioxidantes e biológicas, protegendo da citotoxicidade induzida por peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

Gupta et al. (2003) investigaram o efeito da dieta com o flavonóide rutina e óleo gálico sobre isquemia e reperfusão-induzida. Isquemia cerebral global foi induzida em camundongos pelas oclusões direita e esquerda das artérias carótidas por 10 minutos seguidas de reperfusão em 24 horas. Ensaio com TBARS (Substância Reativa Ácida Tiobarbitúrica) mitocondrial foi empregada como índice de estresse oxidativo. Os efeitos protetores da rutina e do óleo gálico foram acompanhados por acentuada diminuição de TBARS mitocondrial, sugerindo que ambos administrados antes de isquemia cerebral poderiam varrer ROS e, conseqüentemente, atenuar isquemia cerebral global e dano cerebral induzido por reperfusão.

#### *Ações no Diabetes*

Células- $\beta$  pancreáticas estão relacionadas à sensibilidade para estresse oxidativo, fator que pode contribuir ao mau funcionamento característico da célula- $\beta$  produtora de insulina do pâncreas no diabetes (Lapidot et al., 2002).

Diabetes induzida por aloxano e subseqüente ele-

vação de açúcar sanguíneo foram modificados pela administração de polifenóis de chá-verde (*Camellia sinensis*). Nessas condições *in vivo*, GSH (Glutathiona) agiu como antioxidante e observou-se a diminuição do *Diabetes mellitus*. O aumento do conteúdo de GSH no fígado de ratos tratados com polifenóis de chá-verde atuaria como um dos fatores responsáveis pela inibição da peroxidação lipídica (Sabu et al., 2002).

Segundo Kamalakkannan & Prince (2006), ratos com diabetes induzido por estreptozotocina tratados com rutina em diferentes doses, reduziram as concentrações séricas de glicose com melhor controle da hiperglicemia do que nos animais diabéticos, além de aumentar os níveis de insulina, de peptídeo-C e proteger os animais com diabetes induzido da peroxidação lipídica. Ratos diabéticos tratados com rutina em 100 mg/Kg tiveram níveis de hemoglobina glicosilada diminuída, aumento das proteínas totais, aumento dos níveis de antioxidantes não enzimáticos (GSH, Vitamina C, Vitamina E e Ceruloplasmina) atribuídos ao fato que estresse oxidativo em diabetes coexiste com a diminuição de antioxidantes, o que pode aumentar o efeito deletério dos radicais livres, sendo esse fenômeno possivelmente causado pelo declínio da atividade de enzimas antioxidantes, fator para controle da geração dos mesmos.

Em estudos realizados por nosso grupo foi avaliado o efeito dos flavonóides morina, naringenina, naringina e rutina sobre a atividade da enzima lipase, explicando o efeito desses flavonóides na redução de triacilgliceróis pela ativação enzimática de lipase pancreática, liberando ácidos graxos e glicerol para utilização celular, uma vez que, no *Diabetes mellitus* a ineficiência ou ausência da insulina inibe a atividade da lipase pancreática (Lima et al., 1999).

Aumento de TBARS no fígado, rim e coração de ratos diabéticos, pode aumentar a susceptibilidade a peroxidação lipídica. Quine & Raghu (2005) notaram ao administrar epicatequina diminuição de TBARS em animais com diabetes induzido, além de observarem aumento na concentração de HPs (Hidroperóxidos) de ratos com diabetes induzido. Terapia com esse flavonóide também diminuiu HPs nos tecidos observados, além de SOD, enzima antioxidante que reduz o radical superóxido a peróxido de hidrogênio e oxigênio, igualando-se aos animais controles.

#### *Ações nas doenças renais*

Dados mostram que a participação chave de ROS nos mecanismos de nefropatias (Rodrigo & Rivera, 2002). Segundo Hahn et al. (1999), a suplementação dietética com o antioxidante "vitamina E" diminuem a taxa de progressão da deterioração renal atenuando a nefrotoxicidade e melhorando a ocorrência de glomerulosclerosis na nefrectomia do rim em estudos com ratos. Também, a nefrotoxicidade induzida por gentamicina foi atenuada com ácido gálico (Pedraza-Chaverri et al., 2000).

Dessa forma, espera-se que ocorrência natural de fontes nutricionais de antioxidantes, como os frutos, os vegetais e chás ou vinhos, também atenuariam danos renais

causados por mudanças oxidativas já que, compostos fenólicos, abundantes nessas fontes nutricionais, participam no aumento da função antioxidante, representando importante papel nessa ação, ao agir como eliminador e quelante de metais e modulador de enzima.

#### *Ações relacionadas no Câncer*

Sistemas antioxidantes são freqüentemente danificados por ROS, sendo esta proposta envolvida na carcinogênese. ROS pode danificar o DNA e a multiplicação das células sem reparo conduzindo a mutações, podendo resultar em tumor, além de interferir diretamente na sinalização e crescimento celular. O dano celular causado por ROS pode induzir mitose celular aumentando o risco de danificar o DNA conduzindo a mutações e aumentando a exposição das mesmas (Nijveldt et al., 2001). No entanto, estudos têm mostrado que a apigenina exibe efeitos antiproliferativos sobre várias formas de câncer celular como câncer de próstata (Gupta et al., 2001) e induz mudanças morfológicas em algumas células (Kuo & Yang, 1995).

Apigenina suprime o crescimento e formação de clone celular, em uma dose dependente, em células cancerígena gástricas (SGC-7901), as quais estão associadas ao efeito indutor de apoptose (Wu et al., 2005).

Já quercetina pode inibir o crescimento de células de tumor devido à sua interação proposta pela ligação ao sítio de estrógeno nuclear tipo II como proposto por Markaverich et al. (1988). Singhal et al. (1995) evidenciaram o aumento de transdução de sinais naquelas células, as quais foram acentuadamente reduzidas por essa, sugerindo, assim, novo alvo na quimioterapia.

Recentemente, Zhang et al. (2005), constataram o efeito inibitório da cianidina, delphinidina, pelargonidina, petunidina e malvidina na proliferação de células humanas cancerígenas, originadas em diferentes partes do corpo como estômago, cólon, mama, pulmão e sistema nervoso central.

A maioria dos compostos fenólicos é geralmente reconhecida como antioxidante, mas algumas substâncias fenólicas podem exercer atividade pró-oxidante em certas condições, como na presença de íons metais de transição. Estudos têm mostrado que metais induzem a autoxidação de alguns compostos fenólicos gerando radicais, resultam em aumento da atividade redox na produção de ROS, incluindo  $H_2O_2$  (Kobasyashi et al. 2004). Por outro lado, alguns compostos fenólicos podem também exercer efeito antimutagênico e promover atividade antitumoral com doses relativamente baixas, considerando que, alguns antioxidantes em excesso na forma livre podem exibir toxicidade aguda ou carcinogenicidade.

Estudos epidemiológicos em humanos também apóiam a idéia de que o baixo risco de câncer é mais fortemente associado a dietas ricas em antioxidantes do que a suplementação dietética individual com antioxidantes (Lee et al., 2003).  $H_2O_2$  é maior indutor de doenças humanas incluindo câncer, doença cardíaca e doença cerebrovascular por meio de diversos processos celulares,

embora altas doses possam reduzir o crescimento de células tumorígenas (Lee et al., 2003; Heo et al., 2004).

O fenômeno da apoptose (morte celular programada) é revisado repetidamente (Kroemer et al., 1995; Duke et al., 1996). A falta de regulação da apoptose pode exercer crítica função na oncogênese (Williams, 1991). Alguns fármacos usados contra o câncer causam apoptose em células tumorais em humanos. Hirano et al. (1995) em estudos de flavonas cítricas descobriu que em flavonóides induzem a apoptose em células HL-60.

Flavonóides modificam também várias funções fisiológicas pela interação com enzimas como citocromo P450 e transportadores de membrana como proteínas transportadoras de glicose (Hodek et al., 2002; Martin et al., 2003). Sugere-se que a proteína transportadora de membrana, glicoproteína-P exclua os agentes terapêuticos de células e desempenhe função fisiológica de proteger o organismo das substâncias tóxicas. No entanto, flavonóides e outros compostos polifenólicos podem modular a resposta das glicoproteínas-P, sendo que essa atividade recentemente revelada mostrou que essas substâncias inibem a resistência de multidrogas utilizadas no tratamento de câncer (Kitagawa, 2006).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como os polifenóis presentes nas plantas e na dieta humana têm como mecanismo de prevenção aos danos oxidativos e supressão da resposta inflamatória, a proteção das moléculas, é esperado que em diferentes doenças, o uso dessas substâncias previna e iniba a ação dos radicais livres. Integrariam-se, assim, os resultados de experimentos do passado e do futuro em várias disciplinas dentre estas que incluam conhecimentos em Bioquímica, Biologia celular, Fisiologia, Patofisiologia e Epidemiologia.

No entanto, a utilização de flavonóides como novo fármaco disponível no mercado, deveria redirecionar-se a estudos que comprovem sua utilização eficiente e segura, requerendo para isso novas informações sobre seus possíveis efeitos adversos, biodisponibilidade em diferentes formas de administração, caracterizações das propriedades individuais, e, sobretudo as dosagens necessárias desses constituintes, já que esses dados são imprescindíveis para o favorecimento da formulação de novos produtos. É primordial, também, estudos que englobem isolamentos, identificações, caracterizações dos flavonóides e dos fitofármacos, os quais propiciem condições de tratamento que venham a contribuir para a saúde.

Portanto, considera-se assim, que, em futuro próximo, possam ser desenvolvidas investigações clínicas expressivas nas pesquisas dos antioxidantes *in vitro* e principalmente *in vivo*, com seus mecanismos de ação, para melhor entendimento da farmacologia da absorção, distribuição, metabolismo e excreção dessas substâncias, esclarecendo-se, dessa forma, sua atividade biológica no uso preventivo e na cura de doenças envolvidas no estresse oxidativo.

## ABSTRACT

*Flavonoids: therapeutic potential against oxidative stress*

**Flavonoids are a class of polyphenolic compounds synthesized by plants via the phenylpropanoid metabolic pathway. Although flavonoids offer undoubted health benefits, their employment as dietary supplements has to be viewed with caution since they take part in a variety of processes in the body. In this review, given the growing interest in the free-radical scavenging properties of flavonoids, their classes are described and their effects on chronic degenerative diseases are assessed.**

*Keywords:* flavonoids; polyphenols; free radical; oxidative stress.

## REFERÊNCIAS

- Andersen OM, Jordheim M. The anthocyanins. In: Andersen OM, Markham KR *Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications*. Boca Raton: CRC Press; 2006. p.471-553.
- Andriambelason E, Kleschyov AL, Muller B, Beretz A, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Nitric oxide production and endothelium-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta. *Br J Pharmacol*. 1997; 120(6):1053-8.
- Bagchi D, Garg A, Krohn RL, Bagchi M, Bagchi DJ, Balmoori J, Stohs SJ. Protective effects of grape seed proanthocyanidins and selected antioxidants against TPA-induced hepatic and brain lipid peroxidation and DNA fragmentation, and peritoneal macrophage activation in mice. *Gen Pharmacol* 1998; 30:771-6.
- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53(5):583-600.
- Bombardelli E, Morazzoni P. *Vitis vinifera* L. *Fitoterapia* 1995; 66:291-317.
- Bravo L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. *Nutr Rev* 1998; 56:317-33.
- Dastibar SG, Manna A, Asok Kumar K, Kaushiki M, Shirataki Y. Studies on the antibacterial potentiality of isoflavones. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:99-102.
- De Vries JH, Janseen PL, Hollman PC, Van Staveren WA, Katan MB. Consumption of quercetin and kaempferol in free living subjects eating a variety of diets. *Cancer Lett* 1997; 114:141-4.

- Di Carlo G, Mascolo N, Izzo AA, Capasso F. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci* 1999; 65(4):337-53.
- Dixon RA, Harrison MJ. Activation, structure, and organization of genes involved in microbial defense in plants. *Adv Genet* 1990; 28:165-234.
- Duke RC, Ojcius DM, Young JD. Cell suicide in health and disease. *Sci Am* 1996; 275:80-7.
- Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radical Biol Med* 1992; 13:341-90.
- Feldmann KA. Cytochrome P450s as genes for crop improvement. *Curr Opin Plant Biol* 2001; 4:162-7.
- Fennema OR. *Química de los alimentos*. 2.ed. Zaragoza: Acribia; 1992. p.1096
- Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substance in red wine. *Lancet* 1993; 341:454-7.
- Freedman JE, Loscalzo J, Barnard MR, Alpert C, Keaney JF, Michelson AD. Nitric oxide released from activated platelets inhibits platelet recruitment. *J Clin Invest* 1997; 100(2):350-6
- Freedman JE, Ting B, Hankin B, Loscalzo J, Keaney JF Jr, Vita JA. Impaired platelet production of nitric oxide predicts presence of acute coronary syndromes. *Circulation* 1998; 98(15):1481-6.
- Gryglewski RJ, Korbut R, Robak J, Swies J. On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *Biochem Pharmacol* 1987; 36(3):317-22.
- Gupta S, Afaq F, Mukhtar H. Selective growth-inhibitory, cell-cycle deregulatory and apoptotic response of apigenin in normal versus human prostate carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 287(4):914-20
- Gupta R, Singh M, Sharma A. Neuroprotective effect of antioxidants on ischaemia and reperfusion-induced cerebral injury. *Pharmacol Res* 2003; 48(2):209-15.
- Hahlbrock JB. Flavonoids. In: Conn EE. *The biochemistry of plants*. A comprehensive treatise. New York: Academic Press; 1981. p.425-591
- Hahn S, Krieg RJ Jr, Hisano S, Chan W, Kuemmerle NB, Saborio P, Chan JC. Vitamin E suppresses oxidative stress and glomerulosclerosis in rat remnant kidney. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(3):195-8.
- Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem* 1992; 59:1609-23.
- Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 1990; 186:1-85.
- Harborne JB. *Phytochemical methods*. A guide to modern techniques of plant analysis. Londres: Chapman & Hall; 1984. p.288
- Heo HJ, Lee CY. Protective effects of quercetin and vitamin C against oxidative stress-induced neurodegeneration. *J Agric Food Chem* 2004; 52(25):7514-7.
- Hirano T, Abe K, Gotoh M, Oka K. Citrus flavone tangeretin inhibits leukaemic HL-60 cell growth partially through induction of apoptosis with less cytotoxicity on normal lymphocytes. *Br J Cancer* 1995; 72(6):1380-8.
- Hodek P, Trefil P, Stiborova M. Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chem Biol Interact* 2002; 139(1):1-21.
- Juzwiak S, Wojcicki J, Mokrzycki K, Marchlewicz M, Bialecka M, Wenda-Rozewicka L, Gawronska-Szklarz B, Drozdziak M. Effect of quercetin on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis in rabbits. *Pharmacol Rep* 2005; 57(5):604-9.
- Kähkönen MP, Heinonen M. Antioxidant activity of anthocyanins and their aglycons. *J Agric Food Chem* 2003; 51(3):628-33.
- Kamalakkannan N, Prince PS. Antihyperglycaemic and antioxidant effect of rutin, a polyphenolic flavonoid, in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98(1):97-103.
- Kitagawa S. Inhibitory effects of polyphenols on p-glycoprotein-mediated transport. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(1):1-6.
- Kobayashi H, Oikawa S, Hirakawa K, Kawanishi S. Metal-mediated oxidative damage to cellular and isolated DNA by gallic acid, a metabolite of antioxidant propyl gallate. *Mutat Res* 2004; 558:111-20.
- Kroemer G, Petit P, Zamzami N, Vayssiere JL, Mignotte B. Biochemistry of programmed cell death. *FASEB J* 1995; 9:1277-87.
- Kuo ML, Yang NC. Reversion of v-H-ras-transformed NIH 3T3 cells by apigenin through inhibiting mitogen activated protein kinase and its downstream oncogenes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 212(3):767-75.

- Kurzer MS. Hormonal effects of soy isoflavones: studies in premenopausal and postmenopausal women. *J Nutr* 2000; 130:660S-1S.
- Landolfi R, Mower RL, Steiner M. Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by biflavonoids. Structure-activity relations. *Biochem Pharmacol* 1984; 33(9):1525-30.
- Lapidot T, Walker MD, Kannner J. Antioxidant and prooxidant effects of phenolics on pancreatic  $\beta$ -cells in vitro. *J Agric Food Chem* 2002; 50(25):7220-5.
- Laughton MJ, Evans PJ, Moroney MA, Houlst JR, Hallivell B. Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. Relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability. *Biochem Pharmacol* 1991; 42(9):1673-81.
- Lee, KW, Lee HJ, Surh YJ, Lee CY. Vitamin C and cancer chemoprevention: reappraisal. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:1074-8.
- Lien EJ, Ren S, Bui HH, Wang R. Quantitative structure-activity relationship analysis of phenolic antioxidants. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(3-4):285-94.
- Lima LRP, Oliveira TT, Oliveira MGA, Nagem TT, Pinto AS, Gomes SM, Filho JTS. Determinação da atividade de lipase na presença de morina, naringenina, naringina e rutina. *Ciênc Agropec, Lavras* 1999; 23(3):626-31.
- Lopez-Revuelta A, Sanches-Gallego JI, Hernandez-Hernandez A, Sanchez-Yague J, Llanillo M. Membrane cholesterol contents influence the protective effects of quercetin and rutin in erythrocytes damaged by oxidative stress. *Chem Biol Interact* 2006; 161(1):79-91.
- Lu LJW, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women - implications for breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:63-70.
- Mann J. *Secondary metabolism*. Oxford: Clarendon Press; 1987. p.374.
- Markaverich BM, Roberts RR, Alejandro MA, Johnson GA, Middleditch BS, Clark JH. Bioflavonoid interaction with rat uterine type II binding sites and cell growth inhibition. *J Steroid Biochem* 1988; 30:71-8.
- Martin HJ, Kommann F, Fuhrmann GF. The inhibitory effects of flavonoids and antiestrogens on the Glut1 glucose transporter in human erythrocytes. *Chem Biol Interact* 2003; 146(3):225-35.
- Middleton EJr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* 2000; 52:673-751.
- Nagem TJ, Albuquerque TTO, Miranda LCG, Pereira CAS. Efeito de flavonóides sobre lipídios em ratos e sobre enzimas metabolizadoras de drogas. *Arq Biol Tecnol* 1994; 37(3):471-82.
- Nagem TJ, Pereira WL, Oliveira TT, Pinto AS, Pinto JG. Kaempferol e antocianina: redutores de lipídeos em ratos. *Rev Port Farm* 2001; 3:127-31.
- Nijveldt RJ, Van Nood E, Van Hoorn DE, Boelens PG, Van Norren K, Van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(4):418-25.
- Noroozi M, Angerson WJ, Lean ME. Effects of flavonoids and vitamin C on oxidative DNA damage to human lymphocytes. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(6):1210-8.
- Oliveira TT, Gomes SM, Nagem TJ, Costa NMB, Secom PR. Efeito de diferentes doses de flavonóides em ratos hiperlipidêmicos. *Rev Nutr* 2002; 15(1):45-51.
- Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD, Medina-Campos ON, Olivares-Corichi IM, Granados-Silvestre MA, Hernandez-Pando R, Ibarra-Rubio ME. Garlic ameliorates gentamicin nephrotoxicity: relation to antioxidant enzymes. *Free Radic Biol Med* 2000; 29(7):602-11.
- Perry DL, Spedick JM, McCoy TP, Adams MR, Franke AA, Cline JM. Dietary soy protein containing isoflavonoids does not adversely affect the reproductive tract of male cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *J Nut*. 2007; 137(6):1390-4.
- Pietta G. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod* 2000; 63:1035-42.
- Pignatelli P, Pulcinelli FM, Celestini A, Lenti L, Ghiselli A, Gazzaniga PP, Violi F. The flavonoids quercetin and catechin synergistically inhibit platelet function by antagonizing the intracellular production of hydrogen peroxide. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(5):1150-5.
- Pinto AS, Oliveira TT, Nagem TJ, Gomes SM, Costa NMB, Oliveira MGA. Ação de flavonóides sobre os níveis de lipídeos em ratos tratados com triton e seus efeitos antioxidantes. *R Esc Farm Odontol Alfenas* 1999; 21:21-8.
- Quine SD, Raghu PS. Effects of (-)-epicatechin, a flavonoid on lipid peroxidation and antioxidants in streptozotocin-induced diabetic liver, kidney and heart. *Pharmacol Rep* 2005; 57(5):610-5.



- Rein D, Paglieroni TG, Pearson DA, Wun T, Schmitz HH, Gosselin R, Keen CL. Cocoa and wine polyphenols modulate platelet activation and function. *J Nutr* 2000; 130(8Suppl):2120S-6S.
- Reiter RJ. Oxidative processes and oxidative defense mechanism in the aging brain. *FASEB J* 1995; 9:526-33.
- Ricardo KFS, Oliveira TT, Nagem TJ, Pinto AS, Oliveira MGA, Soares JF. Effect of flavonoids morin, quercetin and nicotinic acid on lipid metabolism in rats experimentally fed with triton. *Braz Arch Biol Technol* 2001; 44(3):263-7.
- Robak J, Gryglewski RJ. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochem Pharmacol* 1988; 37(5):837-41.
- Rodrigo R, Rivera G. Renal damage mediated by oxidative stress: a hypothesis of protective effects of red wine. *Free Radic Biol Med* 2002; 33:409-22.
- Sabu MC, Smitha K, Kuttan R. Anti-diabetic activity of green tea polyphenols and their role in reducing oxidative stress in experimental diabetes. *J Ethnopharmacol* 2002; 83(1-2):109-16.
- Santos KFR, Oliveira TT, Nagem TJ, Pinto AS, Oliveira MGA. Hypolipidaemic effects of naringenin, rutin, nicotinic acid and their associations. *Pharmacol Res* 1999; 40(6):493-6.
- Shahidi F, Naczki M. *Food phenolics: sources, chemistry, effects and application*. Lancaster: Technomic; 1995. p.331.
- Sies H. Oxidative stress: From basic research to clinical application. *Am J Med* 1991; 91:31S-8S.
- Sies H, Cadenas E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985; 311(1152):617-31.
- Silva RR, Oliveira TT, Nagem TJ, Pinto AS, Albino LF, Almeida MR, Moraes GH, Pinto JG. Hypocholesterolemic effect of naringenin and rutin flavonoids. *Arch Latinoam Nutr* 2001; 51(3):258-64.
- Singhal RL, Yeh YA, Praja N, Olah E, Sledge GW, Weber G. Quercetin down-regulates signal transduction in human breast carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 208:425-31.
- Tikkanen MJ. The menopause and hormone replacement therapy: lipids, lipoproteins, coagulation and fibrinolytic factors. *Maturitas* 1996; 23:209-16.
- Tzeng SH, Ko WC, Ko FN, Teng CM. Inhibition of platelet aggregation by some flavonoids. *Thromb Res* 1991; 64(1):91-100.
- Veitch NC. Isoflavonoids of the leguminosae. *Nat Prod Rep* 2007; 24(2):417-64.
- Walsh BW, Li H, Sacks FM. Effects of postmenopausal hormone replacement with oral and transdermal estrogen on high density lipoprotein metabolism. *J Lipids Res* 1994; 35:2083-93.
- Williams GT. Programmed cell death: Apoptosis and oncogenesis. *Cell* 1991; 65:1097-8.
- Wu K, Yuan LH, Xia W. Inhibitory effects of apigenin on the growth of gastric carcinoma SGC-7901 cells. *World J Gastroenterol* 2005; 11(29):4461-4.
- Yamada H, Watanabe H. Tea polyphenols in preventing cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2007; 1573(2):439-40
- Zhang Y, Vareed SK, Nair MG. Human tumor cell growth inhibition by nontoxic anthocyanidins, the pigments in fruits and vegetables. *Life Sci* 2005; 76(13):1465-72.
- Zuanazzi JAS, Montanha JA. Flavonóides. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gormann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS; 2002. p.577-614.