

Potencial antioxidante dos flavonoides e aplicações terapêuticas

Antioxidant potential of flavonoids and therapeutic applications

Potencial antioxidante de los flavonoides y aplicaciones terapêuticas

Recebido: 06/10/2022 | Revisado: 18/10/2022 | Aceitado: 20/10/2022 | Publicado: 25/10/2022

Giovanna Vizzaccaro Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9090-7463>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: giovanna.vizza@gmail.com

Gabriel Marcomini Jorge

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8816-3669>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: bielmarcomini@hotmail.com

Rodrigo Vieira Gonzaga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2815-1383>
Universidade de São Paulo, Brasil
E-mail: gonzaga.rodrigo.v@gmail.com

Deny Anderson dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2425-6070>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: deny.santos@anhembi.br

Resumo

Objetivo: realizou-se uma revisão integrativa e demonstrou-se a relevância de uma classe natural de metabólitos secundários, os flavonoides, presentes em diversas espécies do reino vegetal, como maçã, repolho, uva, cebola e brócolis, visando o possível desenvolvimento de futuros medicamentos eficazes contra diversas doenças consideradas problemas de saúde pública. **Metodologia:** a identificação dos artigos foi baseada em pesquisas de trabalhos científicos publicados no PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Foram incluídos artigos que abordaram os conceitos gerais dos flavonoides, com foco em sua atividade antioxidante, atividade dos radicais livres, ação das espécies reativas de oxigênio e função das vitaminas C e E. **Resultados e discussão:** 31 artigos, com resultados variados conforme os ensaios clínicos realizados e suas características e objetivos específicos, demonstrando características gerais dos flavonoides e suas principais aplicações terapêuticas. **Conclusões:** foi possível observar as principais características dos flavonoides como sua estrutura básica, suas diferentes classes e aplicações terapêuticas, principalmente, sua atividade antioxidante.

Palavras-chave: Flavonoides; Antioxidante; Terapêutico; Radicais livres; Espécies reativas de oxigênio.

Abstract

Objective: a systematic review was carried out and the relevance of a natural class of secondary metabolites, the flavonoids, present in several species of the plant kingdom, such as apples, cabbage, grapes, onions and broccoli, was demonstrated, aiming at the possible development of future effective drugs against several diseases considered public health problems. **Methodology:** the identification of articles was based on research of scientific works published in PubMed, SciELO and Google Scholar. Articles were included that addressed the general concepts of flavonoids, focusing on their antioxidant activity, free radical activity, action of reactive oxygen species and function of vitamins C and E. **Results and discussion:** 31 articles, with varying results according to the clinical trials performed, their characteristics and specific objectives, demonstrating general characteristics of flavonoids and their main therapeutic applications. **Conclusions:** it was possible to observe the main characteristics of flavonoids such as their basic structure, their different classes and therapeutic applications, mainly their antioxidant activity.

Keywords: Flavonoids; Antioxidant; Therapeutic; Free radicals; Oxygen-reactive species.

Resumen

Objetivo: se realizó una revisión sistemática y se demostró la relevancia de una clase natural de metabolitos secundarios, los flavonoides, presentes em muchas especies del reino vegetal, como manzanas, coles, uvas, cebollas y brócoli, buscando el posible desarrollo de futuros medicamentos efectivos contra varias enfermedades consideradas problemas de salud pública. **Metodología:** la identificación de los artículos se basó en la investigación de trabajos científicos publicados en PubMed, SciELO y Google Scholar. Se incluyeron artículos que abordaban los conceptos generales de los flavonoides, enfocándose en su actividad antioxidante, actividad de radicales libres, acción de especies reactivas de oxígeno y función de las vitaminas C y E. **Resultados y discusión:** 31 artículos, con resultados variables según los ensayos clínicos realizados, sus características y objetivos específicos, demostrando las

características generales de los flavonoides y sus principales aplicaciones terapéuticas. Conclusiones: se pudo observar las principales características de los flavonoides como su estructura básica, sus diferentes clases y aplicaciones terapéuticas, principalmente su actividad antioxidante.

Palabras clave: Flavonoides; Antioxidante; Terapéutico; Radicales libres; Especies reactivas de oxígeno.

1. Introdução

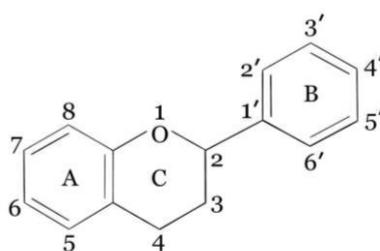
Durante séculos, a natureza fornece substâncias com potencial terapêutico para o tratamento de patologias para diversas civilizações. Antes mesmo de existirem registros de formas de escrita, o homem já utilizava as plantas como alimento e medicamento.

Os flavonoides, apesar de ainda não serem completamente conhecidos, apresentam um importante potencial terapêutico e diferentes atividades biológicas, como atividade antimicrobiana, antifúngica, antiviral, antibacteriana, antiparasitária, atividade imunomoduladora, anti-inflamatória e antioxidante (intimamente ligada a estrutura dos flavonoides e ao número de substituintes hidroxilas (radicais fenólicos). É possível concluir que os flavonoides são compostos polifenólicos, e quanto maior o número de hidroxilas, mais eficiente será a sua atividade antioxidante), o que lhes confere significativa importância farmacológica (Flambó, 2013). Além disso, sua atividade antioxidante é combinada com a sua capacidade de modular funções de enzimas celulares essenciais do organismo, trabalhando como potentes inibidores de diversas enzimas, como as xantina-oxidases (XO), ciclo-oxigenases (COX), lipoxigenases (LOX), entre outras (Panche et al., 2016).

A atividade antioxidante dos flavonoides tem sido objeto de estudo nos últimos anos pois representa uma grande aposta para o futuro desenvolvimento de fármacos e outras formas de tratamento para diversas doenças, como doenças cardiovasculares, doenças genéticas, como câncer, e doenças degenerativas, como o Alzheimer e a doença de Parkinson (Huber & Rodriguez-Amaya, 2008; Shohaib et al., 2011).

Os flavonoides (Figura 1) são metabólitos secundários derivados de uma vasta diversidade de plantas e frutos, e seus derivados representam mais de um terço do total de novas moléculas aprovadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*) (Cataneo, 2020).

Figura 1 - Estrutura básica dos flavonoides.



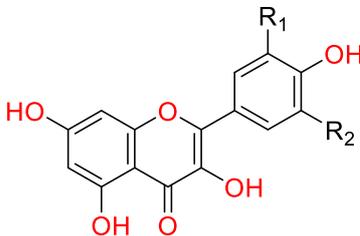
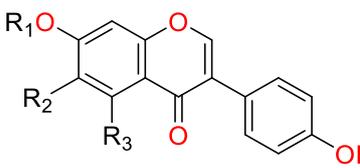
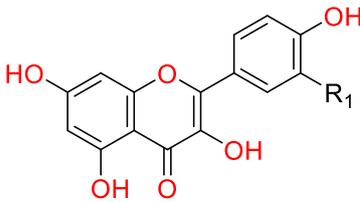
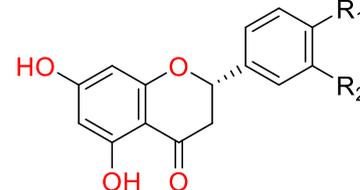
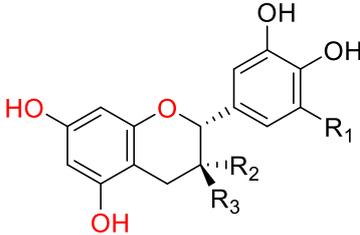
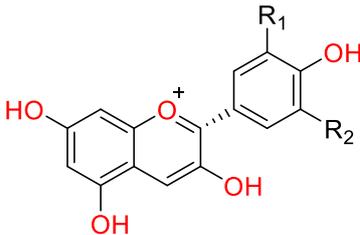
Fonte: Autores (2022).

Os flavonoides são encontrados, principalmente, na forma glicosídica, ou seja, com moléculas de açúcar ligadas à sua estrutura, que é constituída por um núcleo fundamental composto de quinze átomos de carbono (C15), arranjados em dois anéis fenólicos A e B, e um anel C, derivados de diferentes vias biossintéticas (Huber & Rodriguez-Amaya, 2008).

São conhecidos, atualmente, mais 8.000 diferentes tipos de flavonoides, sendo as suas principais classes os flavonóis, isoflavonas, flavonas, flavanonas, flavanas, antocianinas e proantocianidinas (ou taninos condensados), e podem ser encontrados em plantas, frutas, vegetais, sementes, flores, chás, vinho, própolis e mel (Oliveira et al., 2006).

Na Tabela 1 é possível observar diferentes classes de flavonoides e suas estruturas químicas básicas, bem como compostos de cada classe e os grupos substituintes nas moléculas que diferenciam compostos pertencentes à uma mesma classe.

Tabela 1 - Principais classes de flavonoides.

Classe	Estrutura química básica	Compostos	Substituintes		
			R ₁	R ₂	R ₃
Flavonol		Quercetina	OH	H	-
		Kaempferol	H	H	-
Isoflavonóide		Daidzeína	H	H	H
		Genistéina	H	H	OH
Flavona		Apigenina	H	-	-
		Luteolina	OH	-	-
Flavanona		Eriodictiol	OH	OH	-
		Naringenina	OH	H	-
Flavana		Catequinas	H	H	OH
		Epicatequinas	H	OH	H
Antocianina		Cianidina	OH	H	-
		Delfinidina	OH	OH	-

Fonte: Adaptado de Haytowitz et al. (2018).

Dentro de uma mesma classe, existem diferenças no padrão de substituição nos anéis A e B. Alterações no anel C originam diferentes classes de flavonoides: antocianinas, flavonas, flavonóis, auronas, caucanas, isoflavonas, flavononas, catequinas e dihidroflavonóis. Essas alterações podem ser feitas através de esterificação, hidroxilação, amidação, glicosilação, entre outras que modificam a polaridade, toxicidade e outras propriedades da molécula. A glicosilação, por exemplo, permite uma maior solubilidade em água e uma menor reatividade ao flavonoide. A atividade biológica dos flavonoides depende, portanto, da sua estrutura química, e mais precisamente, das diferenças nesta estrutura, o que diferencia as classes de flavonoides. As antocianinas e os flavonóis, duas das principais classes de flavonoides, são importantes “sinalizadores” para polinização nas plantas. Além disso, os flavonoides são responsáveis por conferir pigmentação amarela, vermelha e azul em flores e frutos. Estes compostos também ajudam na fertilidade de algumas espécies, pois transportam hormônios relacionados ao crescimento vegetal, e podem funcionar como proteção contra a radiação ultravioleta (UV) e como agente antimicrobiano (Huber & Rodriguez-Amaya, 2008).

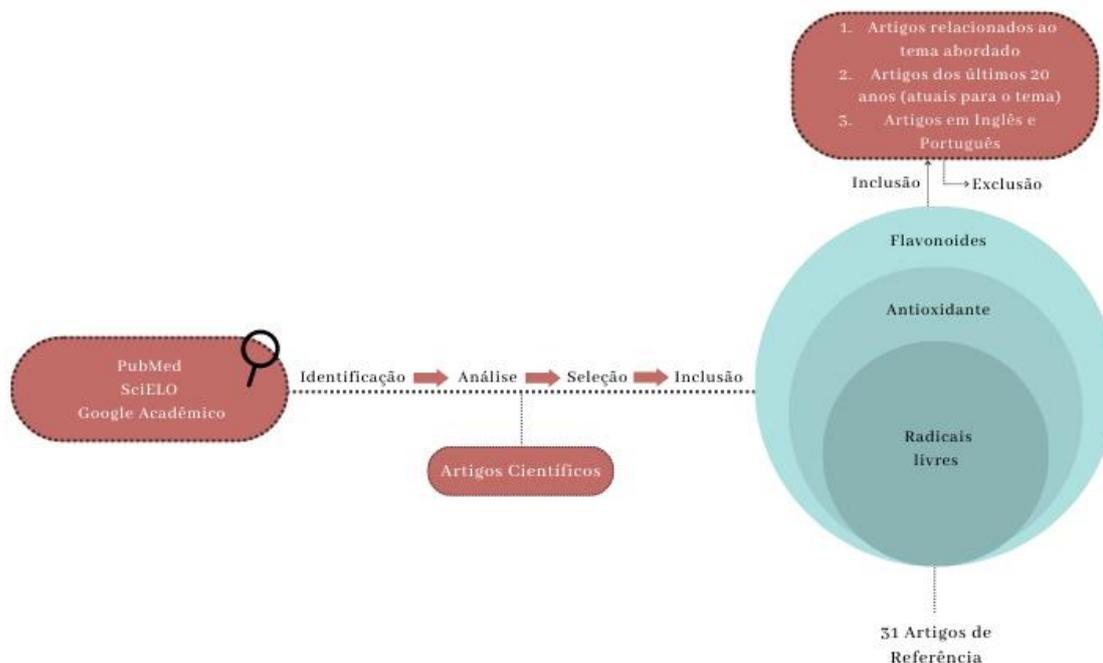
Dessa forma, o objetivo deste trabalho é demonstrar dados importantes a respeito dos flavonoides, como suas classes, estruturas, funções na natureza e no organismo humano e o potencial terapêutico da sua ação antioxidante, visando o futuro desenvolvimento de medicamentos eficazes contra diversas doenças.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa baseada na metodologia proposta por Souza e colaboradores (2010) através de estudos científicos que investigam as atividades biológicas dos flavonoides, que ainda não são completamente conhecidos, porém, que demonstram dados promissores sobre as suas diversas atividades biológicas e aplicações terapêuticas, como seu potencial terapêutico como antioxidante. As pesquisas foram realizadas nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico com artigos, teses e dissertações relacionadas aos flavonoides nos últimos anos, utilizando as palavras-chaves: “flavonoides”, “ação antioxidante”, “radicais livres” e “espécies reativas de oxigênio”. Os parâmetros utilizados foram: identificação do tema; definição dos critérios de inclusão e exclusão; categorização de artigos; análise e interpretação dos dados encontrados e realização da conclusão (Figura 2).

Foram selecionados através dos critérios de inclusão e exclusão, um total de 31 artigos em português e inglês com o objetivo de compreender quais são os principais efeitos antioxidantes dos flavonoides no organismo humano. Foi realizada uma análise de conteúdo baseada na metodologia proposta por Júnior e Wilson (2005); assim, foram utilizados 22 artigos no tópico “3. Resultados e discussão”. Os critérios de inclusão e exclusão definidos foram: publicações prioritariamente entre 2000 e 2020; não repetidas entre bases de dados; que abordam a ação antioxidante dos flavonoides; relacionando a diminuição de radicais livres no organismo com benefícios à saúde.

Figura 2 - Processo de seleção dos artigos de referência.



Fonte: Autores (2022).

Na figura, é possível observar o fluxograma do processo de seleção de artigos científicos para a construção desta revisão bibliográfica integrativa, demonstrando as bases de dados utilizadas, os critérios de inclusão e exclusão de artigos científicos, bem como os temas mais pesquisados.

3. Resultados e Discussão

3.1 Atividade Antioxidante

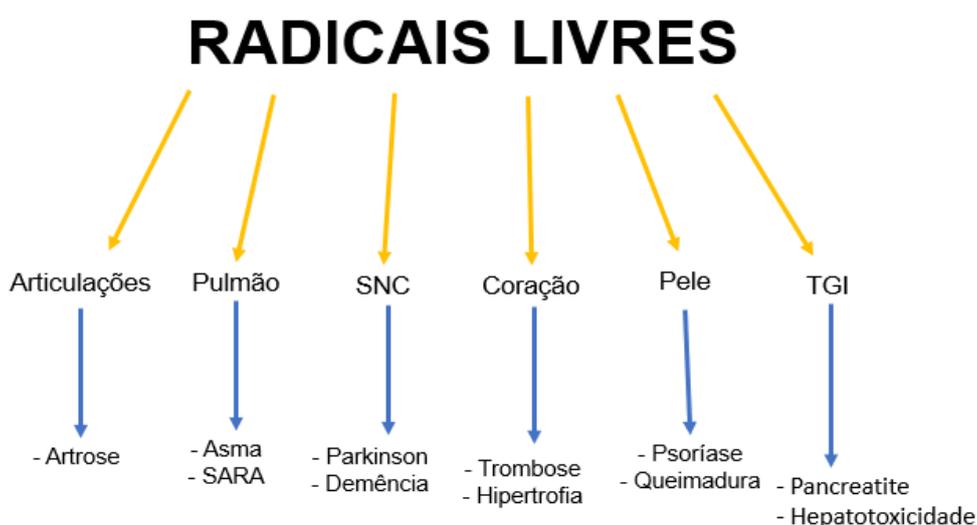
Os flavonoides têm despertado grande interesse da comunidade científica devido estudos que revelam uma ligação direta entre a presença destes compostos, sintéticos ou não, no organismo e benefícios à saúde, como o baixo risco de doenças cardiovasculares e algumas formas de câncer.

Sua ação biológica de maior relevância é sua atividade antioxidante: atuam como sequestradores de radicais livres e como quelantes de metais, retardando reações de degradação celular por oxidação (Huber & Rodriguez-Amaya, 2008). A oxidação celular ocorre entre o oxigênio atmosférico e os ácidos graxos insaturados, onde o oxigênio adiciona-se ao radical livre e forma um radical peróxido. A oxidação é a transferência de elétrons de um átomo para outro, sendo o oxigênio o principal receptor no sistema de fluxo de elétrons, que produz energia na forma de ATP. Contudo, quando elétrons nesse fluxo ficam desemparelhados, podem gerar radicais livres, moléculas instáveis devido às suas valências livres (Sen et al., 2010).

Os radicais livres podem acumular-se e reagir ativamente com outras moléculas, como proteínas, lipídios e o próprio DNA, as desestabilizando, o que pode estimular o surgimento de diversas doenças em diferentes partes do corpo (**Figura 3**), tais quais as doenças degenerativas como a doença de Alzheimer. O Alzheimer é causado, principalmente, devido ao acúmulo de proteína beta-amiloide ($A\beta$) no cérebro, e pode ser controlado com a ajuda de produtos naturais, como os flavonoides, que podem desacelerar sua progressão agindo como inibidores de colinesterase, reduzindo o estresse oxidativo gerado quando há reação entre os radicais livres e moléculas como lipídios, proteínas ou ácidos nucleicos, o que pode causar danos à membrana das células. A membrana celular possui um potencial de membrana, o que faz com que, em estado regular, o meio intracelular seja negativamente carregado e o meio extracelular seja positivamente carregado. Os danos à membrana celular causados pelos

radicais livres alteram o potencial de membrana e a pressão osmótica da célula, eventualmente causando morte celular. O anel pseudo-aromático C das antocianinas, subclasse de flavonoide, é capaz de promover ruptura da fibrila amilóide. As antocianinas também podem atravessar a membrana que separa o sangue do líquido cefalorraquidiano, prevenindo a degeneração dos neurônios. Portanto, podem ser potencialmente empregadas como agente terapêutico nas doenças que são mediadas pelo estresse oxidativo. A cianidina 3-glicosídeo (C3G), por exemplo, é uma das antocianinas clinicamente mais estudadas e que pode agir como um agente neuroprotetor (Ullah et al., 2020). Em resumo, flavonoides antioxidantes agem neutralizando os radicais livres, impedindo sua ação (Alves et al., 2010).

Figura 3 - Doenças associadas ao acúmulo de radicais livres.



Fonte: Adaptado de Sen et al. (2010).

Foi possível observar através deste estudo as principais partes do organismo humano em que os radicais livres podem se acumular, estimulando o surgimento de diversas doenças, como Parkinson, asma, artrose e Alzheimer.

Apesar de os efeitos tóxicos do oxigênio no organismo serem estudados há muito tempo, foi somente em 1956, que Denham Harman, acadêmico médico estadunidense, fundamentou sua teoria dos radicais livres, por meio da qual estabeleceu que o envelhecimento é induzido por meio da degradação das organelas celulares, causada pelas espécies reativas do oxigênio, como o oxigênio singlete (O_2) e os radicais superóxido (O_2) e hidroxila (OH). Aproximadamente 90% das espécies reativas de oxigênio são produzidas por mitocôndrias por fosforilação oxidativa. A mitocôndria é também a organela que pode mediar dois processos de morte celular, a necrose e a apoptose. A necrose se trata de um processo patológico, que pode ser induzido por substâncias tóxicas, como o oxigênio (ou a falta dele), gerando efeitos danosos à célula. Já a apoptose é um processo prioritariamente fisiológico e programado dos organismos, no qual a célula recebe estímulos para se autodestruir, em sua maioria quando já cumpriu sua função no organismo. Os flavonoides são capazes de inibir a apoptose induzida por radicais livres (Teixeira & Guariento, 2010).

O organismo humano possui diversas formas de defesa contra os radicais livres. Para manter o equilíbrio entre a oxidação e antioxidação, organismos vivos utilizam sistemas antioxidantes, que podem dispor de antioxidantes produzidos pelo próprio organismo (endógenos) ou adquiridos por meio da dieta (exógenos) (Bouayed & Bohn, 2010).

Alguns fatores fisiopatológicos como fumaça de cigarro, poluição, radiação UV, dieta rica em ácidos graxos poliinsaturados, inflamação, isquemia/reperfusão, etc. Podem produzir espécies reativas do oxigênio em excesso, o que dificulta a ação antioxidante dos sistemas de defesa endógenos, que, sozinhos, não possuem capacidade para defesa de todo o

organismo (Pietta, 2000). Desta forma, entende-se a necessidade de uma dieta rica em flavonoides antioxidantes para diminuir os efeitos do dano oxidativo ao longo da vida.

Pensa-se que os flavonoides possuem diferentes mecanismos antioxidantes: a) supressão da formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) pela inibição do sistema enzimático responsável pela geração de radicais livres (ciclooxigenase, lipoxigenase ou xantinaoxidase); b) quelação de íons metálicos que podem iniciar formação de radicais hidroxila (Equação 1) pela Reação de Fenton (Equação 2) ou Harber-Weis; c) sequestro de radicais livres; d) regulação positiva ou proteção das defesas antioxidantes ou e) indução de enzimas antioxidantes como a metalotioneína, que é uma proteína queladora de metais com propriedades antioxidantes (Pietta, 2000).

Equação 1. Conversão do peróxido de hidrogênio em radical hidroxil



Equação 2. Reação de Fenton



3.2 Potencial Rejuvenescedor dos Flavonoides

Os flavonoides são capazes de sequestrar radicais livres e de inibir a peroxidação lipídica. A quercetina, um dos flavonoides mais estudados, é encontrada em frutas e vegetais, e no vinho tinto é o flavonoide encontrado em maior quantidade (Bianchi & Antunes, 1999).

Já a genisteína, um isoflavonoide, demonstrou atividade fotoprotetora e efeito na fotocarcinogênese da pele em modelos animais, devido à redução das espécies reativas de oxigênio (EROs), pois reduz a infiltração de linfócitos nas áreas irradiadas com raios ultravioleta (UV) (Bosch et al., 2015).

A vitamina C, ou ácido ascórbico, diferente dos flavonoides, é um tipo de vitamina, porém que (semelhante aos flavonoides) apresenta função e benefícios, principalmente devido à sua ação antioxidante. Seus benefícios vêm sendo estudados há anos, porém, recentemente avaliou-se que a suplementação com vitamina C em altas concentrações, pode ser prejudicial e até mesmo nociva para o organismo. Isso ocorre devido a uma possível mudança de um estado saudável, em que a molécula possui função antioxidante, para um estado desfavorável, resultando em uma atividade pró-oxidativa da molécula em determinadas situações (Poljsak & Ionescu, 2009; Chakraborty et al., 2014).

Observou-se também que o uso da vitamina C com n-acetilcisteína, importante agente mucolítico, poderia ser tóxico, de forma que a vitamina C passa a atuar como agente pró-oxidativo (Podmore et al., 1998; Childs et al., 2001).

A molécula em estado pró-oxidativo pode estar relacionada a diversas patologias, tais quais: alguns tipos de câncer, doenças cardiovasculares, autoimunes e neurodegenerativas, podendo ser a causa dessas doenças ou consequência delas (Velloso et al., 2013).

Devido a essa possível transformação da molécula da vitamina C em um agente pró-oxidativo em determinadas concentrações e situações, existe um debate na comunidade científica sobre a suplementação com vitamina C (Poljsak & Ionescu, 2009).

A vitamina E ou tocoferol, é a principal vitamina hidrossolúvel presente no plasma sanguíneo e nas partículas de LDL. Pode ser encontrada em quatro isoformas: alfa, beta, gama e delta-tocoferol, sendo a alfa a sua forma mais ativa. Os tocoferóis

convertem os radicais livres em espécies mais estáveis através da doação de um átomo de hidrogênio, gerando assim produtos mais estáveis eletricamente e menos reativos. Após realizar uma proteção dos lipídios presentes na membrana plasmática (como o LDL) contra a oxidação, a vitamina E é convertida em um radical de tocoferol, o que, futuramente, resultará na necessidade de regenerar a molécula, para que, desta forma, a vitamina E possa “ativar” o seu potencial antioxidante novamente. A vitamina C, juntamente a enzima glutatona-redutase e a coenzima Q10, são responsáveis por esse processo de regeneração (Catania et al., 2009).

A presença da vitamina E na membrana é importante, pois a protege da peroxidação lipídica e, conseqüentemente, do estresse oxidativo desencadeado por ela. A vitamina impede a ação dos radicais livres pois doa o elétron que lhes falta para sua estabilização (Batista et al., 2007).

É possível concluir que ambas as vitaminas exercem importantes funções no organismo, principalmente como agentes antioxidantes, porém, nota-se uma desvantagem relacionada a dependência entre a vitamina E e vitamina C. Para que a vitamina E possa ser regenerada, ela depende diretamente da “ativação” pela vitamina C, portanto, para uma suplementação de vitamina E adequada, é necessária a ingestão de vitamina C, pois trata-se de um nutriente exógeno (o organismo humano não é capaz de sintetizar).

A desvantagem da suplementação com vitamina C é a toxicidade que pode ser gerada devido a uma suplementação desbalanceada, com concentrações elevadas, transformando a vitamina C em um agente pró-oxidativo, nocivo ao organismo.

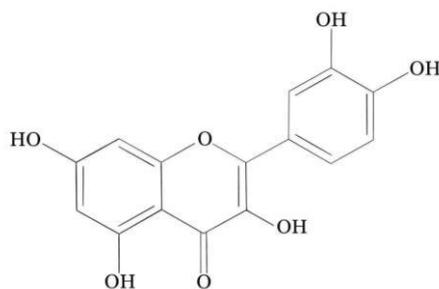
É plausível então afirmar que os flavonoides são antioxidantes com mais benefícios quando comparados às vitaminas C e E. A sua ação antioxidante pode ser atribuída a cinco mecanismos: 1. Capacidade de doar hidrogênio e elétrons, 2. Estabilidade do radical flavanoil, 3. Reação com antioxidantes, 4. Ação quelante de metais, e 5. Capacidade de interagir e de se solubilizar com as membranas (Pontes, 2016).

Além de considerar a reatividade do antioxidante com o radical, é importante saber sua concentração para determinar a eficiência no sequestro de radicais livres. Outro ponto importante é considerar onde os radicais livres são produzidos, e se o antioxidante é capaz de alcançá-los. Por exemplo, a vitamina C é um potente sequestrador para radicais hidrofílicos, mas pobre quando se trata de radicais lipofílicos (Niki, 2002).

3.3 Principais Flavonoides Antioxidantes

Quercetina. A quercetina (3,5,7,3'-4'-pentahidroxiflavona (Figura 4)) é o principal flavonoide presente na dieta humana, representando cerca de 95% do total de flavonoides ingeridos, o que pode constituir benefícios para a saúde, pois a quercetina é um dos flavonoides com maior capacidade de sequestrar radicais livres, tendo demonstrado excelente potencial antioxidante *in vitro* (Huber & Rodriguez-Amaya, 2008). Demonstraram capacidade de inibição da oxidação da LDL (lipoproteína de baixa densidade), agregação plaquetária e a atividade da proteína quinase C, promovendo vasodilatação. A quercetina é capaz de inibir a oxidação da LDL por quelar íons metálicos, o que reduz a síntese de radicais livres pela Reação de Fenton (via produtora de espécies reativas de oxigênio (Equação 2)), e, conseqüentemente, diminuem a concentração sérica de LDL, gerando efeito cardioprotetor. Desta forma, podemos concluir que diversos benefícios destes flavonoides são resultantes da sua capacidade antioxidante. Esse flavonoide pode ser encontrado em diversas plantas, chás, alimentos e vinhos, geralmente sob a forma glicosilada, ligada covalentemente à uma molécula de açúcar (Oliveira et al., 2006).

Figura 4 - Estrutura química da quercetina.

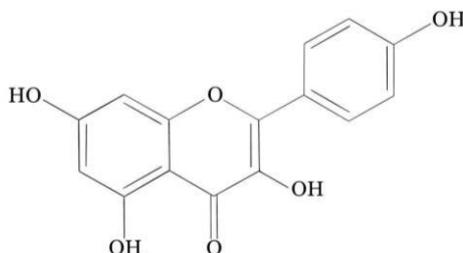


Fonte: Autores (2022).

A partir da estrutura básica dos flavonoides, é possível diferenciar as classes e os componentes de cada classe, através das alterações nos substituintes. A quercetina se diferencia dos demais flavonóis através da adição de substituintes hidroxilas (OH) nas posições 3, 5, 7, 3' e 4' e de uma carbonila na posição 4.

Kaempferol. O Kaempferol (3,5,7-tri-hidroxi-2-(4hydroxyphenyl)-4H-1-benzopiran-4-ona (**Figura 5**)) é um flavonol predominante em vegetais e frutas como couve, brócolis, cebola, cereja e mirtilo.

Figura 5 - Estrutura química do Canferol (Kaempferol)



Fonte: Autores (2022).

O Kaempferol se diferencia dos demais flavonóis através da adição de substituintes hidroxilas (OH) nas posições 3, 5, 7 e 4' e de uma carbonila na posição 4.

Acredita-se que o Kaempferol modula uma série de elementos essenciais nas vias de transdução de sinal celular ligadas à apoptose, angiogênese (formação de vasos sanguíneos), metástase (tumor) e inflamação. Pressupõe-se que esse flavonoide possa interferir na angiogênese de células cancerígenas, inibindo a proliferação celular através da indução de apoptose. Além disso, o Kaempferol também induz a ativação de caspases, proteases essenciais para a regulação, iniciação e ativação de apoptose, o que previne o acúmulo de espécies reativas de oxigênio envolvidas no processo de carcinogênese. Já a quercetina e o Kaempferol em determinadas concentrações (0,1; 1,0; 3,0 e 100,0 μM), em ação conjunta, também demonstraram potencial anti-inflamatório, ao regular a proliferação de linfócitos T, a produção de citocinas pró-inflamatórias (como a TNF-a e IL-1), e a atividade das enzimas da via metabólica do ácido araquidônico, tais como fosfolipase A2, ciclo-oxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX) (Imran et al., 2019).

3.4 Flavonoides em medicamentos

Atualmente, estão disponíveis no mercado certos medicamentos que possuem como principal ativo um flavonoide. Os flavonoides mais utilizados na manipulação de fórmulas terapêuticas são as isoflavonas.

As isoflavonas podem ser encontradas em leguminosas, principalmente na soja (*Glycine max*), sendo que as principais são a daidzeína, a genisteína e a gliciteína, as quais possuem alto valor terapêutico para o tratamento de doenças crônicas tais como câncer, diabetes mellitus, osteoporose e doenças cardiovasculares, as evidências de sua proteção contra essas doenças são baseadas em estudos experimentais e epidemiológicos. Esteves & Monteiro (2001) demonstraram por meio de estudos epidemiológicos em humanos que foi possível relacionar uma maior incidência de doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer (colo do útero, mama e próstata) em populações ocidentais, que possuem quantidade limitada de isoflavonas de soja em suas dietas, acredita-se que isso se dá devido à atividade antioxidante das isoflavonas, regulação da atividade de proteínas (especialmente da tirosina quinase), regulação do ciclo celular e inibição enzimática, que podem influenciar os processos bioquímicos e fisiológicos. Também devido sua atividade anti-estrogênica ou estrogênica, e sua estrutura não esteroide, as isoflavonas se tornaram objeto de grande interesse dos pesquisadores, pois comportam-se como estrógenos na maioria dos sistemas biológicos, podendo ser utilizadas para o alívio de sintomas pós-menopausa, como a dor óssea, resultado da perda progressiva de massa óssea devido a osteoporose. Potter et al. (1998) demonstraram melhoria na densidade óssea de indivíduos tratados com preparações à base de soja enriquecidas com isoflavonas, durante 6 meses. Estudos *in vitro* comprovaram estas evidências e estipularam que, em altas concentrações (10^{-4} M), a genisteína e o estradiol são tóxicos às células ósseas, porém, em baixas concentrações, são capazes de aumentar a produção de biomarcadores ósseos e fosfatase alcalina de maneira similar. (Esteves & Monteiro, 2001).

Diversos mecanismos têm sido investigados para explicar os efeitos benéficos das isoflavonas no tecido ósseo, como exemplo, observou-se que sua estrutura é similar à do estrogênio e, portanto, liga-se ao receptor do estrogênio, sendo plausível concluir que as isoflavonas agem como agonistas de estrogênio (Esteves & Monteiro, 2001).

A genisteína, uma das principais isoflavonas, também é um inibidor de tirosina quinase, acredita-se que parte da proteção cardiovascular pode ser mediada por este mecanismo. Outro potencial mecanismo da genisteína é sua atividade antioxidante (Kanazawa et al., 1993), demonstrou-se *in vitro* que o creme de soja foi capaz de reduzir em tamanho as partículas de LDL, e que o leite de soja protegeu o LDL de ser peroxidado. Se a genisteína apresentar os mesmos efeitos *in vivo*, pode ser capaz de prevenir a oxidação de partículas de LDL, o que torna menos provável que essas partículas sejam absorvidas pelas paredes das artérias, tornando-as menos aterogênicas (Williams et al., 1998).

4. Conclusão

Neste trabalho foi possível observar as principais características dos flavonoides, grupos de vários compostos encontrados naturalmente em diversas plantas como frutas, vegetais e sementes, como também produtos originados de plantas (chá, café, vinho etc.). Demonstrou-se a vasta possibilidade de aplicações terapêuticas dos flavonoides, devido às diversas atividades biológicas que são capazes de desenvolver, como atividade antibacteriana, antifúngica, anti diabética, neuroprotetora, cardioprotetora, antiinflamatória e, principalmente, sua atividade antioxidante, a qual notou-se vantagem em comparação a outras moléculas antioxidantes já conhecidas como a vitamina C e E. Através da diminuição de espécies reativas de oxigênio (EROs), e, conseqüentemente, de radicais livres no organismo, os flavonoides exercem ação antioxidante, gerando benefícios à saúde como a diminuição da concentração sérica de LDL e auxiliando o organismo a ativar proteções imunes naturais contra toxinas endógenas e exógenas.

Este trabalho vem contribuir com mais informações sobre a atividade antioxidante dos flavonoides e outras aplicações terapêuticas, acreditamos que as pesquisas a respeito dos flavonoides devem ser facilitadas no futuro, pois estes compostos

representam versatilidade para o cuidado da saúde e bem-estar e, definitivamente, mais pesquisas são necessárias para investigar a sua capacidade terapêutica. Os dados demonstrados até o momento a respeito dos flavonoides, apontam resultados promissores na maioria dos estudos pré-clínicos e em modelos murinos. Espera-se que com o avanço dos estudos sobre estas moléculas, possam ser desenvolvidos novos medicamentos efetivos para diferentes tipos de doenças, como doenças cardiovasculares, degenerativas e genéticas, das quais muitas representam problemas de saúde pública.

Referências

- Alves, C. Q., David, J. M., David, J. P., Bahia, M. V. & Aguiar, R. M. (2010). Métodos para determinação de atividade antioxidante in vitro em substratos orgânicos, *Quim. Nova*, 33(10), 2202-2210.
- Batista, E. D. S., Costa, A. G. V., & Pinheiro-Sant'ana, H. M. (2007). Adição da vitamina E aos alimentos: implicações para os alimentos e para a saúde humana. *Revista de Nutrição*, 20, 525-535.
- Bianchi, M.L.P. & Antunes, L.M.G. (1999). Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. *Revista Nutrição*, 12(2), 123-130.
- Bosch, R., Philips, N., Suárez-Pérez, J. A., Juarranz, A., Devmurari, A., Chalensouk-Khaosaat, J., & González, S. (2015). Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with phytochemicals. *Journal Antioxidants*, 4(2), 248-268.
- Bouayed, J., & Bohn, T. (2010). Exogenous antioxidants—double-edged swords in cellular redox state: health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 3(4), 228-237.
- Cataneo, A. H. D. (2020). Efeito antiviral do flavonóide naringenina sobre células humanas infectadas com Zika vírus (Doctoral dissertation). <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/44362>.
- Catania, A. S., Barros, C. R. D., & Ferreira, S. R. G. (2009). Vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53(5), 550-559.
- Chakraborty, A., Ramani, P., Sherlin, H. J., Premkumar, P., & Natesan, A. (2014). Antioxidant and pro-oxidant activity of Vitamin C in oral environment. *Indian Journal of Dental Research*, 25(4), 499.
- Childs, A., Jacobs, C., Kaminski, T., Halliwell, B., & Leeuwenburgh, C. (2001). Supplementation with vitamin C and N-acetyl-cysteine increases oxidative stress in humans after an acute muscle injury induced by eccentric exercise. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(6), 745-753.
- Esteves, E. A. & Monteiro, J. B. R. (2001). Efeitos benéficos das isoflavonas de soja em doenças crônicas. *Revista de Nutrição*. 14(1), 43-52.
- Flambó, D. F. A. L. P. (2013). Atividades biológicas dos flavonoides: Atividade antimicrobiana (Doctoral dissertation, [sn]). <http://hdl.handle.net/10284/3979>.
- Haytowitz, D. B., Wu, X., & Bhagwat, S. (2018). USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods, Release 3.3. US Department of Agriculture, 173.
- Huber, L. S. & Rodriguez-Amaya, D. B. (2008). Flavonóis e flavonas: fontes brasileiras e fatores que influenciam a composição em alimentos. *Alimentos e nutrição Araraquara*, 19(1), 97-108.
- Imran, M., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Aslam Gondal, T., Saeed, F., Imran, A., Shahbaz, M., Fokou, P. V. T., Arshad, M. U., Khan, H., Guerreiro, S. G., Martins N. & Estevinho, L. M. (2019). Kaempferol: A key emphasis to its anticancer potential. *Molecules*, 24(12), 2277.
- Júnior, W. C. D. F., & Wilson, C. (2005). Análise de conteúdo. *Métodos e técnicas de pesquisa em comunicação*. São Paulo: Atlas, 380.
- Kanazawa, T., Tanaka, K., Uemura, T., Osanai, T., Onodera, K., Okubo, K., Metoki, K. & Oike, Y. (1993). Anti-atherogenicity of Soybean Protein. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 676(1), 202-214.
- Niki, E. (2002). Antioxidant activity: are we measuring it correctly?. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 18(6), 524-525.
- Oliveira, V. P. D., Espescht, A. C. R., & Peluzio, M. D. C. G. (2006). Flavonóides e doenças cardiovasculares: ação antioxidante. *Revista médica de Minas Gerais*. 16(4), 234-238.
- Panche, A., Diwan, A., & Chandra, S. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, E47. doi:10.1017/jns.2016.41
- Pietta, P. G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of natural products*, 63(7), 1035-1042.
- Podmore, I. D., Griffiths, H. R., Herbert, K. E., Mistry, N., Mistry, P., & Lunec, J. (1998). Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature*, 392(6676), 559.
- Poljsak, B., & Ionescu, J. G. (2009). Pro-oxidant vs. antioxidant effects of vitamin C. *Handbook of Vitamin C Research: Daily Requirements, Dietary Sources and Adverse Effects*; Kucharski, H., Zajac, J., Eds, 153-183.
- Pontes, A. L. D. S. (2016). Atividade antioxidante de flavonóides na prevenção do envelhecimento cutâneo (Monografia de Bacharel em Farmácia não editada). Centro Universitário Estadual da Zona Oeste, Rio de Janeiro.
- Potter, S. M., Baum, J. A., Teng, H., Stillman, R. J., Shay, N. F. & Erdman Jr, J. W. (1998). Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *The American journal of clinical nutrition*, 68(6), 1375S-1379S.

- Sen, S., Chakraborty, R., Sridhar, C., Reddy, Y. S. R., De, B. (2010). Free Radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *International journal of pharmaceutical sciences review and research*, 3(1), 91-100.
- Shohaib, T., Shafique, M., Dhanya, N. & Divakar, M. C. (2011). Importance of flavonoides in therapeutics. *Hygeia J Drugs Med*, 3(1), 1-18.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8, 102-106.
- Teixeira, I. N. D., & Guariento, M. E. (2010). Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15, 2845-2857.
- Ullah, A., Munir, S., Badshah, S. L., Khan, N., Ghani, L., Poulson, B. G., Emwas, A. H. & Jaremko, M. (2020). Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. *Molecules*, 25(22), 5243.
- Velloso, J. C. R., Parabocz, G. C., Manente, F. A., Ribas, J. T., & Lima, L. W. (2013). Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 34(3).
- Williams, J. P., Jordan, S. E., Barnes, S., & Blair, H. C. (1998). Tyrosine kinase inhibitor effects on avian osteoclastic acid transport. *The American journal of clinical nutrition*, 68(6), 1369S-1374S.