

FLAVONÓIDES DA DIETA E SUA IMPORTÂNCIA PARA A SAÚDE HUMANA

Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida¹
Julianeli Tolentino de Lima²
Xirley Pereira Nunes³
Gilberto Santos Cerqueira⁴
Camila Silva de Figueiredo⁵

RESUMO

Os flavonóides são uma classe de compostos fenólicos que ocorrem naturalmente, presentes em plantas vasculares, especialmente em frutas e vegetais. São considerados componentes essenciais na dieta humana, uma vez que eles são as mais comuns e mais ativas substâncias antioxidantes em nossa comida. Este trabalho apresenta as principais classes de flavonóides e faz um resumo de suas atividades biológicas mais importantes.

UNITERMOS

Flavonóides. Atividades biológicas. Antioxidantes.

INTRODUÇÃO

Os flavonóides compõem uma ampla classe de substâncias de origem natural, cuja síntese não ocorre na espécie humana. Entretanto, tais compostos possuem uma série de propriedades farmacológicas que os fazem atuar sobre os diversos sistemas biológicos. Conseqüentemente, muitas dessas propriedades atuam de forma benéfica para a saúde humana. Estes compostos são isolados de um grande número de plantas vasculares, e são constituintes importantes da nossa dieta. Em média, a dieta diária contém aproximadamente 1g de diferentes flavonóides, mas a fonte de compostos específicos pode variar, dependendo da fonte da alimentação. Eles são encontrados em frutas, vegetais, nozes, sementes, bem como em bebidas, como o vinho tinto, chá, café e cerveja (RUSAK et al., 2002). Atualmente, já foram identificadas mais de 8.000 substâncias pertencentes a este grupo (PIETTA, 2000).

¹ Farmacêutico. Mestre em Produtos Naturais. jackson.rgsa@bol.com.br

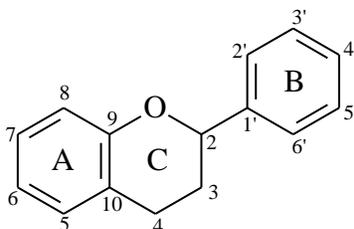
² Farmacêutica. Mestre em Produtos Naturais.

³ Farmacêutica. Mestranda em Produtos Naturais.

⁴ Farmacêutico. Mestrando em Produtos Naturais.

⁵ Aluna de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq).

Do ponto de vista químico, os flavonóides constituem substâncias aromáticas contendo 15 átomos de carbono (C_{15}) no seu esqueleto básico. Este grupo de compostos polifenólicos apresenta uma estrutura comum, caracterizada por dois anéis aromáticos (A e B) e um heterociclo oxigenado (anel C), formando um sistema $C_6-C_3-C_6$. Um outro aspecto estrutural comum é a ligação de dois grupos fenila a uma cadeia de três carbonos, isto é, derivados difenilpropânicos.



O esqueleto C_{15} dos flavonóides é biogeneticamente derivado do fenilpropano (C_6-C_3) e três unidades de acetato (C_6). Portanto, flavonóides são compostos de biossíntese mista, derivados de benzo-gama-pirona, de origem vegetal (YOKOZAWA et al., 1997).

A classe dos flavonóides é composta por diferentes subgrupos, entre os quais compreendem-se as flavonas, flavonóis, flavanonas, flavanonóis, antocianidinas, flavanas, auronas, etc. Entre estes grupos, as flavonas são os compostos mais abundantes, e as auronas constituem os mais raros, existindo aproximadamente 25 compostos desta classe. As diferenças individuais dentro de cada grupo resultam de uma variação no número e posição dos grupamentos hidroxilas, por modificação nos núcleos (especialmente a saturação do heterociclo pirônico), e pelo grau de metilação e glicosilação, os quais afetam várias propriedades dos flavonóides, particularmente a hidrofobicidade das moléculas (WILHELM-FILHO et al., 2001).

A explicação para a existência de uma grande diversidade estrutural dos flavonóides é percebida pelas modificações que tais compostos podem sofrer, tais como: hidroxilação, metilação, acilação, glicosilação, entre outras (KOES et al., 1994). A figura 1 apresenta as estruturas químicas das principais classes de flavonóides e alguns exemplos de flavonóides conhecidos.

O termo flavonóide deriva do latim *flavus*, que significa amarelo, e define uma classe de substâncias que durante muito tempo ficou conhecida como “pigmento das flores”. São considerados pigmentos responsáveis pela tonalidade das flores e folhas no outono, nas cores amarelo, laranja e vermelho. Esta classe possui substâncias que são

incolores, bem como substâncias que variam seu espectro de coloração do verde ao azul. O quadro 1 apresenta algumas das principais classes de flavonóides, assim como alguns dos seus principais representantes e características.

Classes	Coloração	Exemplos	Comentários
Antocianinas	Azul, vermelha e violeta	Cianidina; Delfinidina; Peonidina	Antocianinas estão predominantemente em frutas e flores, e provavelmente foram os primeiros flavonóides a serem isolados. Provenientes de pigmentos florais, conforme indicam seus próprios nomes. São usadas como corantes.
Flavanas	Incolor	Catequina; Epicatequina; Luteoforol; Procianidina	Flavanas são encontradas em frutas e chás (verdes ou pretos), frutas lúpulo, nozes e na água de coco. O sabor peculiar de algumas bebidas, frutas, chás e vinhos é devido, principalmente, à presença de flavanas.
Flavanonas	Incolor a amarelo pálido	Hesperidina; Naringenina	Flavanonas são encontradas quase que exclusivamente em frutas cítricas.
Flavonas	Amarelo pálido	Apigenina; Luteolina; Nobiletina	Flavonas são encontradas quase que exclusivamente em frutas cítricas, mas também em cereais, frutas, ervas e vegetais. Conferem o pigmento amarelo em flores.
Flavonóis	Amarelo pálido	Quercetina; Rutina; Miricetina	Os flavonóis estão presentes em diversas fontes, sendo predominantes em vegetais e frutas. A quercetina é o principal representante da classe.
Isoflavonóides	Incolor	Daidzeína; Genisteína	São encontrados quase que exclusivamente em legumes, particularmente na soja.

Quadro 1 - Principais classes de flavonóides e descrição de suas características básicas (adaptado de PETERSON; DWYER, 1998).

Os flavonóides são constituintes importantes e fazem parte integral da dieta humana; são consumidos em grandes proporções dentro de uma dieta humana regular, mas também são encontrados em várias plantas medicinais; e remédios feitos com plantas que contêm flavonóides têm sido usados pela medicina popular em todo o mundo.

Os alimentos ricos em flavonóides e em outras classes de substâncias (vitaminas, minerais, proteínas, carboidratos, aminoácidos, etc.) são chamados, atualmente, de alimentos funcionais ou nutracêuticos, e têm encontrado uma procura muito grande por parte da população, principalmente em substituição a remédios no combate e prevenção de doenças, visto que eles exercem seus efeitos em uma grande variedade de estados patológicos, incluindo câncer, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, processos inflamatórios, etc.

O objetivo deste artigo é mostrar a importância desta classe de substâncias e apresentar um resumo das suas propriedades farmacológicas mais importantes. Discussões detalhadas da química e da farmacologia desses compostos estão fora dos nossos objetivos.

ATIVIDADES BIOLÓGICAS DOS FLAVONÓIDES

A grande prevalência de flavonóides no reino vegetal não é acidental, eles não somente atuam como pigmentos coloridos de flores, como também são capazes de modular as atividades de muitas enzimas, atuam como defesa contra a exposição à radiação ultravioleta, agentes quelantes de metais nocivos para as plantas e como agentes redutores.

Devido ao grande uso de plantas medicinais e consumo de alimentos que contêm flavonóides, decidimos relatar algumas atividades biológicas destes compostos, já comprovadas na literatura, com o objetivo de torná-los conhecidos para as pessoas. Assim, busca-se evitar o aparecimento de doenças com base em alimentos ricos nesse tipo de substâncias, contribuindo para uma melhor qualidade de vida da população, sem o uso de medicamentos industrializados e sem os riscos dos seus efeitos indesejáveis.

Através da cadeia alimentar, animais e humanos ingerem grandes quantidades de flavonóides, e há muitos dados que apontam para um grande número de atividades bioquímicas e farmacológicas destes compostos em humanos. Destacam-se, dentre outras, as seguintes atividades dos flavonóides sobre os sistemas biológicos:

- capacidade antioxidativa: esta constitui a atividade mais elucidada pelos estudos até agora desenvolvidos. Vários estudos demonstraram que estes compostos possuem elevada ação antioxidante por reagirem com muitos radicais livres, formando complexos estáveis pela conjugação das ligações duplas de suas cadeias carbônicas. Esses radicais livres estão envolvidos na etiologia de várias doenças, e, através da nutrição preventiva, com a ingestão de alimentos ricos em flavonóides, pode-se prevenir o stress oxidativo do organismo, envelhecimento precoce, câncer, danos cardiovasculares, diabetes, etc.;
- os flavonóides também possuem atividade antiinflamatória, vasodilatadora, analgésica, atividade contra o desenvolvimento de tumores, anti-hepatotóxica, agentes antiagregação plaquetária, bem como atividade antimicrobiana e antiviral. Pesquisas recentes demonstram que alguns flavonóides atuam na inibição da replicação viral do agente causador da AIDS-HIV (LIN et al., 1997).

Sabe-se que os flavonóides podem inibir vários estágios dos processos que estão diretamente relacionados com o início da aterosclerose, como, por exemplo, a ativação de leucócitos, adesão, agregação e secreção de plaquetas (HLADOVEC, 1986). Efeitos anti-ateroscleróticos de flavonóides presentes no vinho tinto, soja, óleo de oliva, romã e alho têm sido comprovados.

Estudos também confirmam atividades hipolipidêmicas (LIN et al., 1986) e aumento de atividades de receptores de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (KIRK et al., 1998). Também funcionam como filtros contra a radiação ultravioleta do tipo B (UV-B), considerada mais nociva à derme, devido às extensas conjugações de suas ligações (SILVA, 1997).

Frankel et al. (1993) demonstraram que os compostos fenólicos (incluindo flavonóides e outros polifenóis), em especial flavonóides do vinho tinto, inibem as reações de oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), que resultam em fenômenos tissulares responsáveis pela aterogênese e trombogênese.

Segundo os autores, essa ação antioxidante protetora dos compostos fenólicos poderia explicar o “paradoxo francês”. Esse fenômeno refere-se à baixa incidência de doenças cardiovasculares observada na população do sul da França; apesar da ingestão de uma dieta rica em gordura saturada e do tabagismo, contrastando com a alta incidência de doenças cardíacas na maioria dos países ocidentais com hábitos de vida semelhantes (WILHELM-FILHO et al., 2001). Esta ação não é justificada apenas pela ação do álcool, como anteriormente se pensava, mas também pela ação antioxidante dos polifenóis.

Os autores afirmam que o principal papel daqueles compostos é devido à sua ação antioxidante, especialmente contra a oxidação de ácidos graxos, que resulta em formação de radicais livres (peróxido e hidroperóxido) responsáveis pelos fenômenos aterogênicos e trombogênicos. Além disso, compostos fenólicos podem atuar como protetores e regeneradores dos antioxidantes primários do organismo, como o ácido ascórbico (vitamina C), o tocoferol (vitamina E) e o β -caroteno (vitamina A). Assim, o consumo contínuo e moderado de vinho, bem como a ingestão de frutas (maçã, uva, melancia, etc.) e também de vegetais contendo estes antioxidantes fitoquímicos, podem, efetivamente, inibir as reações oxidativas deletérias aos tecidos, ou ao menos retardar os fenômenos fisiopatológicos da aterosclerose e da trombogênese (HARBORNE; WILLIANS, 2000).

Um outro grupo de flavonóides importantes são as isoflavonas, encontradas principalmente na soja. Elas estão diretamente ligadas a uma grande variedade de atividades biológicas, entre elas: estrogenicidade, anti-hemolítica e anticancerígena bem como no combate à osteoporose e aos sintomas da menopausa. Também são fortes aliados no combate a patologias que acometem o sistema nervoso central.

Os flavonóides são potentes inibidores das vias da cicloxigenase e do ácido araquidônico, conseqüentemente possuem relevante atividade antiinflamatória (HARBORNE; WILLIANS, 2000). Também foram reportados por atuar no trato gastrointestinal como agentes antiúlcera, anti-secretório e antidiarréico (DI CARLO et al., 1993). Os flavonóides também são conhecidos pelos seus efeitos antialérgicos, estes efeitos são em parte atribuídos à influência dos flavonóides sobre a produção de histamina (BERG; DANIEL, 1988). Os flavonóides também podem prevenir a catarata diabética por inibir a enzima aldose-redutase óptica (CHAUDRY et al., 1983). As ações de alguns flavonóides podem estar relacionadas com a sua capacidade de interagir com o óxido nítrico (NO), que é um mediador de vários sistemas biológicos (MONCADA et al., 1991).

A pesquisa de flavonóides é motivada por dois motivos principais: a diversidade estrutural muito grande, e o amplo espectro de atividades biológicas atribuídas a substâncias pertencentes a este grupo. Assim, podemos observar a importância desta classe de produtos naturais em vários sistemas biológicos. Os flavonóides estão presentes em alimentos consumidos no nosso dia-a-dia, bem como em várias plantas medicinais utilizadas na preparação de medicamentos fitoterápicos ou de remédios caseiros. Busca-se, com este artigo, dar uma contribuição à população no sentido de tirar proveito das eventuais propriedades terapêuticas dos flavonóides, pois eles previnem o aparecimento de doenças a um baixo custo. A cada dia, novas substâncias desta classe são descobertas e testadas para a verificação das suas atividades biológicas, e o grande número de flavonóides e a sua diversidade estrutural motivam os pesquisadores a trabalhar, especificamente, com esta classe de produtos naturais.

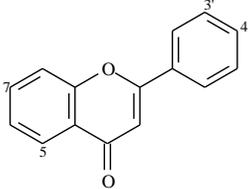
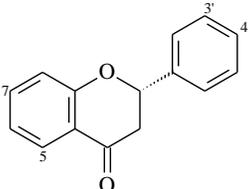
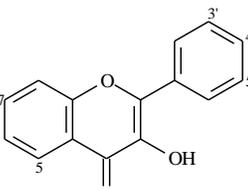
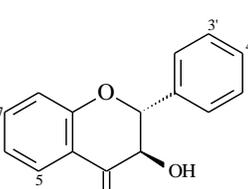
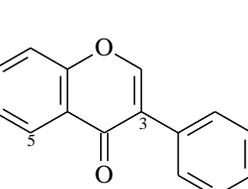
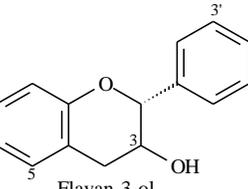
Classes de flavonóides	Exemplos	Substituições
 <p>Flavonas</p>	Luteolina	5-OH 7-OH 3'-OH 4'-OH
 <p>Flavanonas</p>	Hesperetina	5-OH 7-OH 3'-OH 4'-OCH ₃
 <p>Flavonol</p>	Miricetina	5-OH 7-OH 3'-OH 4'-OH 5'-OH
 <p>Flavanonol</p>	Taxifolina	5-OH 7-OH 3'-OH 4'-OH
 <p>Isoflavonas</p>	Genisteína	5-OH 7-OH 4'-OH
 <p>Flavan-3-ol</p>	(+)-Catequina	3 β -OH 5-OH 7-OH 3'-OH 4'-OH

Figura 1 - Estruturas químicas das principais classes de flavonóides.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Os flavonóides estão presentes em uma grande variedade de alimentos de origem vegetal, como frutas, vegetais, sementes, flores e folhas, constituindo parte normal da dieta humana (HERTOG et al., 1993). Atualmente, observa-se uma procura muito grande por parte da população por plantas e alimentos que possam substituir os medicamentos no combate e na prevenção de doenças. Diante de todas as atividades farmacológicas atribuídas aos flavonóides, pode-se observar que esta classe de compostos possui uma grande importância para este fim.

Cada vez mais, a população mundial – principalmente a população de baixa renda de países em desenvolvimento – procura substituir os medicamentos tradicionalmente utilizados pelos chamados alimentos funcionais ou por plantas medicinais. Essa substituição ocorre devido a dois motivos: o alto custo dos medicamentos industrializados e os seus graves efeitos colaterais. As terapias ditas “naturais e sem efeitos colaterais” ganham mais adeptos a cada dia, mas cuidados na administração destes alimentos ou de plantas requerem o acompanhamento de profissionais especializados. Neste sentido, médicos, enfermeiros e farmacêuticos estão habilitados para esta orientação. Assim, pessoas procuram sempre medicamentos de baixo custo, como os fitoterápicos, ou manter uma alimentação saudável, alimentando-se de frutas, legumes e verduras.

As atividades biológicas dos flavonóides dependem da sua estrutura química individual, e cada composto precisa ser estudado sistematicamente para a elucidação da sua atividade. Embora muitas das propriedades farmacológicas dos flavonóides ainda não tenham sido comprovadas *in vivo*, a população deve sempre ser estimulada a consumir alimentos ricos em flavonóides, beneficiando-se do valor nutricional e dos potenciais efeitos terapêuticos desses alimentos. São necessárias novas pesquisas nesta área e uma integração maior entre os grupos de pesquisa de todo o país, a fim de que novas atividades farmacológicas sejam descobertas para os flavonóides. Faz-se necessário, também, uma elucidação completa do mecanismo de ação e da toxicidade dessas substâncias, que até então são desconhecidos para muitas outras desta classe, para que elas possam ser utilizadas com segurança pela população.

FLAVONOIDS OF THE DIET AND ITS IMPORTANCE FOR THE HUMAN HEALTH

ABSTRACT

The flavonoids are a class of naturally occurring phenolics compounds, present in vascular plants, especially fruits and vegetables. Are considered essential components in the human diet since they are the most common and the most active antioxidant substances in our food. This work presents the major class of flavonoids and makes a resume of the biological activities more important.

KEYWORDS

Flavonoids. Biological activities. Antioxidants.

REFERÊNCIAS

BERG, P. A.; DANIEL, P. T. **Plant flavonoids in biology and medicine II**: Progress in clinical and biological research. New York: Alan R. Liss, 1998. v. 280, p. 157-171.

CHAUDRY, P. S. et al. Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids, sulindac and indometacin. **Biochem. Pharmacol.**, v. 32, n. 7, p. 1195-1198, 1983.

DI CARLO, G. et al. Inhibition of intestinal motility and secretion by flavonoids in mice and rats: structure-activity relationship. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 45, p. 1054-1059, 1993.

FRANKEL, E. N. Et al. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolics substances in red wine. **Lancet**, v. 7, p. 341-454, 1993.

HARBORNE, J. B.; WILLIAMS, C. A. Advances in flavonoid research since 1992. **Phytochemistry**, v. 55, p. 481-504, 2000.

HERTOG, M. G. L.; HOLLMAN, P. C. H.; VAN DE PUTTE, B. J. Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of tea infusions, wines and fruit juices. **J. Agric. Food Chem.**, 41, p. 1242-1246, 1993.

HLADOVEC, J. The effect of antithrombotics in a new model of arterial thrombosis. **Thromb. Res.**, v. 41, p. 665-670, 1986.

KIRK, E. A. et al. Dietary isoflavonas reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL-receptor-deficient mice. **J. Nutr.**, v. 128, p. 954-958, 1998.

KOES, R. E.; QUATTROCCHI, F.; MOL, J. N. M. The flavonoid biosynthetic pathway in plants: function and evolution. **Bioassay**, v. 16, n. 12, p. 123-132, 1994.

LIN, B. B.; CHEN, H. L.; HUANG, P. C. Effects an instant Pouchong tea, catechin and caffeine on serum cholesterol and serum low-density-lipoprotein in mice. **Nutr. Rep. Int.**, v. 34, p. 821-829, 1986.

LIN, M. et al. In vitro anti-HIV activity of bioflavonoids isolated from *Rhus succedanea* and *Garcinia multiflora*. **J Nat Prod**, v. 60, p. 884-888, 1997.

MONCADA, S.; PALMER, R. M. J.; HIGGS, E. A. Nitric oxide-physiology, pathophysiology and pharmacology. **Pharmacol. Rev.**, v. 43, p. 109-142, 1991.

PETERSON, J.; DWYER, J. Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity. **Nutrition Research**, v. 18, n. 12, p. 1995-2018, 1998.

PIETTA, P. G. Flavonoids as antioxidants. **J Nat Prod.**, v. 63, n. 7, p. 1035-1042, 2000.

RUSAK, G.; GUTZEIT, H. O.; LUDWIG-MULLER, J. Effects of structurally related flavonoids on hsp gene expression in human promyeloid leukaemia cells. **Food Technol. Biotechnol.**, v. 40, n. 4, p. 267-273, 2002.

SILVA, D. H. S. **Constituintes químicos de *Iryanthera segotiana* e *Iryanthera lancifolia***. 1997. 147p. Tese (Doutorado em Química Orgânica). Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

WILHELM-FILHO, D.; SILVA, E. L.; BOVERIS, A. Flavonóides antioxidantes de plantas medicinais e alimentos: importância e perspectivas terapêuticas. In: **Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna**, YUNES, R. A. Chapecó: Argos, 2001, p. 317-334.

YOKOZAWA, T. et al. Antioxidant activity of flavones and flavonols in vitro. **Phytotherapy Research**, v. 11, p. 446-450, 1997.