

# Flavonóides com capacidade antioxidante

Marisa de Barros Sousa e Silva  
Química Aplicada  
Faculdade de Ciências e Tecnologia  
Universidade Nova de Lisboa

## Resumo

O presente artigo de revisão pretende dar uma perspectiva sobre a aplicação dos flavonóides como agentes antioxidantes, dando uma visão geral sobre esta classe de compostos, abordando a problemática do stress oxidativo, a relação estrutura/actividade antioxidante destes compostos e as suas aplicações como substâncias que possuem esta importante propriedade em diversas patologias.

**Palavras-chave:** flavonóides, antioxidantes, stress oxidativo.

## Introdução

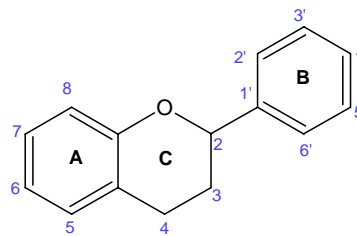
Os flavonóides foram descobertos em 1930 pelo prémio Nobel Szent-György, que extraiu a citrina da casca do limão, possuindo, esta substância, a capacidade de regulação da permeabilidade dos capilares. Assim, esta classe de produtos naturais foi inicialmente denominada como vitamina P (de permeabilidade) e também por vitamina C<sub>2</sub>, visto que algumas das substâncias pertencentes a esta classe apresentavam propriedades semelhantes às da vitamina C. Porém, dada a não confirmação destas substâncias como vitaminas, esta classificação foi abandonada em 1950<sup>1</sup>.

Estes compostos podem ser definidos como uma classe de metabolitos secundários de plantas, que derivam da condensação de uma molécula de ácido cinâmico com três grupos malonil-CoA<sup>2</sup> e que participam na fase dependente de luz da fotossíntese, durante a qual catalisam o transporte de electrões<sup>1</sup>.

Os flavonóides são pigmentos naturais presentes nos vegetais que desempenham um papel fundamental na protecção contra agentes oxidantes, como por exemplo os raios ultravioleta, a poluição ambiental, substâncias químicas presentes nos alimentos, entre outros, e actuam também como agentes terapêuticos num elevado número de patologias, tais como arteriosclerose e cancro. Dado que não podem ser sintetizados pelo nosso organismo, sendo representativos da parte não energética da dieta humana, são obtidos através da

ingestão de alimentos que os contenham ou através de suplementos nutritivos. Exemplos de fontes de flavonóides são frutas, verduras, cerveja, vinho, chá verde, chá preto e soja. A maioria dos flavonóides presentes no vinho provêm da uva, especialmente da pele, e do processo fermentativo.<sup>1</sup>

Os pigmentos em estudo são compostos de baixo peso molecular, com uma estrutura base C6-C3-C6 (dois anéis fenil – A e B – ligados através de um anel pirano – C)<sup>1</sup>.



**Figura 1 – Estrutura base dos flavonóides**

Dependendo da substituição e do nível de oxidação no anel C<sup>3</sup>, os flavonóides podem ser divididos em 14 classes, sendo os que se incluem na dieta humana divididos essencialmente em 6 grupos:

- Flavanois – possuem um grupo hidroxilo na posição 3. Exemplos: catequina, epicatequina.
- Flavonois – possuem um grupo carbonilo na posição 4, um grupo hidroxilo na posição 3 e uma ligação dupla entre as posições 2,3. Exemplos: quercitina, kaempferol e quercitagnetina.

- Flavonas – possuem um grupo carbonilo na posição 4 e uma ligação dupla entre as posições 2,3. Exemplos: rutina, apigenina, luteoleína.
- Antocianidinas – possuem um grupo hidroxilo na posição 3 e duas ligações duplas, uma entre o átomo de oxigénio e o carbono 2 e outra entre os carbonos 3 e 4. Exemplos: cianidina, petunidina, malvidina.
- Isoflavonóides – possuem um grupo carbonilo na posição 4 e o anel B encontra-se ligado à restante molécula através do carbono 3. Podem ainda possuir uma ligação dupla entre os carbonos 2 e 3. Exemplos: genisteína, coumestrol.
- Flavononas – possuem um grupo carbonilo na posição 4. Exemplos: miricetina, hesperidina, naringina, naringenina.<sup>1,2</sup>

Dentro da mesma classe os flavonóides diferem na substituição dos anéis A e B.<sup>3</sup> Estes encontram-se na natureza sob a forma de glicosídeos, o que promove uma melhor absorção intestinal e uma maior bioavaliabilidade destes compostos<sup>2</sup>. No entanto, o glicosídeo apresenta menor reactividade na neutralização de radicais livres que o flavonóide correspondente, bem como uma maior hidrossolubilidade<sup>1</sup>. Os glicosídeos formam-se através da união de resíduos de D-glucose à posição 3 ou à posição 7 destes flavonóides, sendo a primeira substituição a mais frequente. Outros resíduos de açúcares que também se podem encontrar ligados a este tipo de compostos são a D-galactose, a L-ramnose, a L-arabinose, a D-xilose e o ácido D-glucorónico<sup>1</sup>. Estima-se que o valor médio diário de ingestão de flavonóides seja de 23mg/dia, sendo os flavonóis os predominantes. A sua excreção ocorre primordialmente pela urina, dada a sua solubilidade em água<sup>1</sup>.

## O problema da oxidação

Todos os organismos aeróbios necessitam de oxigénio molecular como aceitador electrónico para uma produção eficiente de energia. Contudo, o oxigénio é um forte oxidante, tornando-se impossível impedir oxidações secundárias promovidas por esta molécula, não envolvidas no metabolismo fisiológico, que

podem ter consequências graves se os seus produtos não forem neutralizados por um sistema antioxidante eficiente.<sup>4</sup>

A redução completa do oxigénio molecular envolve quatro electrões, resultando em água como produto final da cadeia respiratória<sup>4</sup>. Porém, podem ocorrer situações em que o oxigénio é parcialmente reduzido, resultando como produtos destas reacções secundárias vários intermediários com alto poder oxidante, que podem conduzir a oxidações secundárias. Aproximadamente entre 2 a 5% do oxigénio utilizado nas mitocôndrias formam estes produtos secundários.<sup>5</sup> Outras possíveis fontes de espécies oxidantes são poluentes do ar, tabaco e fumo, radiação UV e uma dieta rica em ácidos gordos poli-insaturados<sup>3,4</sup>.

As células dos organismos vivos possuem dois sistemas de defesa contra os danos produzidos pelos radicais livres, sendo o primeiro um sistema de defesa enzimático, constituído pelas enzimas superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase, glutathione reductase e catalase, e o segundo um sistema de defesa não enzimático, constituído por antioxidantes dietéticos, como a vitamina E e a glutathione.<sup>2</sup>

Embora o organismo tenha capacidade de prevenir reacções indesejáveis e de reparar moléculas e tecidos danificados, estes mecanismos de defesa não são suficientemente abrangentes para prevenir e reparar os danos causados por todas as reacções indesejáveis, ocorrendo a acumulação dos produtos destas reacções, que se tornará prejudicial ao fim de um certo período de tempo. Esta situação de desequilíbrio entre a formação de espécies com poder oxidante e a sua destruição denomina-se por stress oxidativo e pode conduzir a um metabolismo anormal, à perda de funções fisiológicas, a doenças e, inclusivamente, à morte.<sup>4</sup>

Existem duas classes de compostos responsáveis pela situação de stress oxidativo, sendo elas os radicais livres, espécies que possuem pelo menos um electrão desemparelhado, sendo bastante instáveis e promovendo transferências electrónicas rápidas, e as espécies reactivas de oxigénio (ROS), intermediários instáveis que derivam do oxigénio molecular.<sup>4</sup>

Os alvos biológicos principais dos radicais livres e das ROS são as proteínas, cuja oxidação conduz à perda de função ou à

degradação prematura nos proteossomas, os lípidos, cuja oxidação altera as propriedades físicas das membranas celulares e, conseqüentemente, a sua função, e o DNA, cuja oxidação pode conduzir a mutações genéticas, a síntese proteica anormal, a alteração na expressão gênica, a apoptose e à morte celular.<sup>4</sup>

### Flavonóides – relação estrutura/actividade antioxidante

Surgem três requisitos na estrutura química dos flavonóides possivelmente responsáveis pela actividade de neutralização de radicais exercida por esta classe de compostos, sendo eles:

- presença do grupo orto-dihidroxi ou grupo catecol no anel B, o que confere uma maior estabilidade à forma radicalar, pois contribui para a deslocalização dos electrões;
- ligação dupla conjugada com a função 4-oxo, aumenta a deslocalização electrónica a partir do anel B;
- grupos hidroxilo nas posições 3 e 5 com função oxo, que promove a deslocalização electrónica do grupo 4-oxo para estes dois substituintes.<sup>1,6</sup>

Deste modo, a miricetina será o flavonóide que apresenta um carácter antioxidante mais efectivo, seguida da quercitina<sup>6</sup>. Verificou-se que este último possui uma capacidade de actuar como agente antioxidante 5 vezes superior à das vitaminas E e C<sup>1</sup>. O ácido ascórbico reduz este flavonóide, sendo que a combinação dos dois agentes permite manter as suas propriedades antioxidantes por mais tempo<sup>1</sup>. No entanto, a quercitina apresenta também benefícios quando conjugada com a vitamina E, visto que inibe a sua foto-oxidação na membrana celular das células sanguíneas<sup>1</sup>.

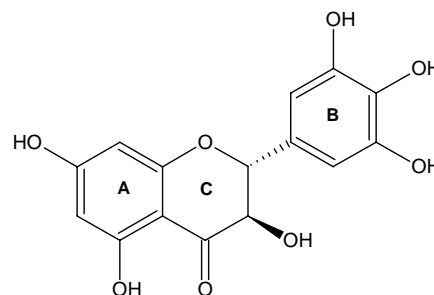


Figura 2 - Estrutura da miricetina

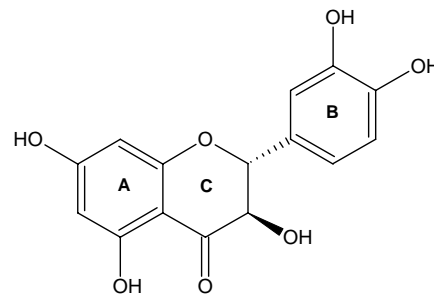


Figura 3 - Estrutura da quercitina

A actividade antioxidante de um flavonóide é, então, determinada pelo anel B, enquanto que a restante estrutura base tem apenas uma pequena influência. Isto verifica-se devido a uma maior capacidade electrodoadora deste anel, havendo uma maior influência da restante estrutura base com o decréscimo de actividade antioxidante do anel B.<sup>6</sup>

O arranjo espacial dos substituintes presentes na molécula torna-se um factor que contribui também com bastante peso para a actividade antioxidante destes compostos.<sup>7</sup>

Em termos gerais, o factor que determina o carácter antioxidante de um dado flavonóide será a estabilidade redox do radical formado a partir do flavonóide original<sup>1</sup>.

### Flavonóides como agentes antioxidantes

Muitas das acções biológicas dos flavonóides podem ser atribuídas às suas propriedades antioxidantes, quer através das suas capacidades redutoras, quer através da influência que exercem no estado redox do meio intracelular.<sup>8</sup>

As capacidades antioxidantes dos flavonóides aplicam-se sobretudo na neutralização das espécies reactivas de oxigénio (ROS), como os aniões peróxido, os radicais hidroxilo, os peróxidos lipídicos

e os hidroperóxidos, embora estas também desempenhem uma função preventiva na oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Deste modo, anulam os efeitos negativos destas espécies sobre as células.<sup>1</sup>

Os flavonóides podem facilmente actuar como neutralizadores de radicais livres num meio aquoso, devido às suas características anfipáticas. Podem também neutralizar aniões superóxido produzidos por via química ou enzimática.<sup>2</sup>

Alguns flavonóides apresentam também a capacidade de eliminar os processos de peroxidação lipídica do ácido linoléico e dos fosfolípidos das membranas, bem como a peroxidação dos glóbulos vermelhos.<sup>1</sup>

Flavonóides tais como a quercitina e o kaempferol são importantes no controlo das concentrações intracelulares de glutatona. Ao actuarem ao nível do gene de regulação são capazes de aumentar o seu nível a 50%, induzindo o sistema antioxidante celular, o que se relaciona com a sua potencial actividade anticancerígena.<sup>1</sup>

Os flavonóides desempenham um papel importante na inibição da carcinogénese, mutagénese e doenças cardiovasculares, estando esta inibição relacionada com a sua actividade antioxidante *in vivo* e *in vitro*.<sup>2</sup>

- observação das suas capacidades antioxidantes *in vitro*

Os flavonóides possibilitam a inibição da oxidação das lipoproteínas de baixa densidades (LDL) pelos macrófagos, contribuindo também para reduzir a citotoxicidade das LDL já oxidadas<sup>1</sup>. A catequina e a quercitina são exemplos de flavonóides que inibem esta oxidação<sup>2</sup>.

Diversos flavonóides revelaram a capacidade de inibir a expressão da óxido nítrico sintetase e a formação de óxido nítrico em macrófagos<sup>1</sup>.

Os flavonóides presentes nos vegetais, frutas e chá apresentam a capacidade de capturar os seguintes radicais: hidroxilo, peróxido, superóxido, óxido nítrico e DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil).<sup>2</sup>

A catequina, a quercitina e o kaempferol são exemplos de flavonóides que inibem a oxidação do ácido linoleico.<sup>2</sup>

Demonstrou-se a actividade antioxidante da catequina no plasma humano através

do retardamento da degradação endógena do  $\alpha$ -tocoferol e do  $\beta$ -caroteno, bem como através da inibição da oxidação dos lípidos plasmáticos.<sup>2</sup>

A catequina, epicatequina e ácido gálico diminuem o número de cortes em cadeias simples de DNA provocados pelo óxido nítrico e pelo anião nitroxilo.<sup>2</sup>

Os flavonóides inibem as enzimas responsáveis pela produção do anião superóxido, como a xantina oxidase e a proteína cinase C. Estes compostos inibem também a ciclo-oxigenase, lipo-oxigenase, mono-oxigenase microssomal, glutatona S-transferase, succinoxidase mitocondrial e NADH oxidase, estando todas as enzimas descritas envolvidas na geração de ROS.<sup>3</sup>

Devido aos seus pequenos potenciais redox, os flavonóides são termodinamicamente capazes de reduzir radicais extremamente oxidantes, como o superóxido, peróxido, alcoxilo e hidroxilo, através da doação de hidrogénio. A actividade antioxidante dos flavonóides encontra-se dependente das reacções laterais do radical aroxilo.<sup>3</sup>

- observação das suas capacidades antioxidantes *in vivo*

Observou-se que o local onde os flavonóides desempenham inicialmente o seu primeiro papel como antioxidantes é no tracto intestinal, limitando a formação de ROS e capturando os ROS formados.<sup>2</sup>

A quercitina inibe a peroxidação lipídica produzida pelo ferro e inibe a produção de óxido nítrico no fígado, alterando vias de expressão de proteínas celulares.<sup>1</sup>

O consumo de sumo de uva preta protege contra a oxidação das LDL. Deste modo, os flavonóides presentes neste tipo de sumo e também presentes no vinho tinto podem desempenhar um papel importante na inibição da arteriosclerose.<sup>2</sup>

Alguns flavonóides podem reduzir a oxidação dos ácidos gordos poli-insaturados presentes nos microssomas do fígado de ratos.<sup>2</sup>

### **Aplicações das propriedades antioxidantes dos flavonóides a várias patologias**

Encontra-se sempre associada uma situação de stress oxidativo a todos os tipos de doenças, embora não se saiba se

este surge como causa ou como consequência.<sup>4</sup>

- Cancro<sup>2</sup>

O cancro é definido como um grupo de doenças caracterizada pelo crescimento e proliferação incontrolados de células. Pode ser induzido pelo estilo de vida, pelo ambiente ou por factores genéticos.

De acordo com estudos epidemiológicos efectuados verificou-se uma relação inversa entre uma dieta constituída por antioxidantes e a incidência de cancro, sendo os flavonóides uma das espécies responsáveis por esta relação.

Os flavonóides catequina e hesperidina apresentaram efeitos quimioprotectores contra o cancro do cólon induzido por aminas heterocíclicas em ratos.

Verificou-se também a existência de uma relação entre o ácido gálico e a indução da apoptose (morte celular programada necessária na eliminação de células danificadas ou cancerosas durante os tratamentos do cancro).

- Doenças cardiovasculares<sup>2</sup>

A incidência de trombose está normalmente associada a níveis altos de colesterol no sangue.

Estudos epidemiológicos demonstraram uma redução do risco de trombose com o aumento da ingestão de alimentos constituídos por flavonóides com capacidade antioxidante.

- Arteriosclerose

O processo inicial desta doença pode ser provocado por excesso de gordura, metabolismo de lípidos deficiente, infecção, presença de toxinas ou metabolitos tóxicos ou por stress oxidativo.<sup>4</sup> Deste modo, a ingestão de flavonóides pode desempenhar um papel protector no início do desenvolvimento desta patologia.

- Doenças neurodegenerativas

O cérebro, embora represente apenas 2% da massa corporal, processa cerca de 20% do oxigénio consumido, de modo a suportar a actividade eléctrica neuronal. Assim, são produzidas grandes quantidades de superóxido e óxido nítrico, desempenhando, este último, um papel fundamental como mensageiro biológico, no cérebro, o que pode conduzir à produção de ROS<sup>4</sup>.

Mais uma vez, a capacidade antioxidante dos flavonóides será importante no início deste tipo de patologias.

A doença de Alzheimer causa a perda gradual de células do cérebro, conduzindo a uma situação de demência<sup>4</sup>. O cérebro de doentes que apresentam este tipo de patologia apresenta marcas associadas a uma situação de stress oxidativo<sup>4</sup>, que poderá ser atenuada pelo consumo de alimentos constituídos por flavonóides com capacidade antioxidante.

A doença de Parkinson encontra-se relacionada com a degeneração dos neurónios dopaminérgicos na *substância negra*. A auto-oxidação da dopamina, bem como o seu catabolismo, pela monoamina oxidase, produzem superóxido e peróxido de hidrogénio, responsáveis pelos níveis elevados de stress oxidativo que se verificam na *substância negra*<sup>4</sup>. Também nesta patologia as propriedades antioxidantes dos flavonóides poderão ter um papel crucial.

#### Envelhecimento

A actividade metabólica natural produz lixo metabólico que o organismo nem sempre consegue eliminar devidamente. Este lixo metabólico é constituído por moléculas oxidadas que podem conduzir à oxidação de outras.<sup>4</sup>

De facto verifica-se um aumento de marcas de stress oxidativo em tecidos de indivíduos idosos, cuja acumulação no organismo se torna citotóxica.<sup>4</sup>

Mais uma vez, os flavonóides com capacidade antioxidante podem representar uma fonte viável de eliminação desse lixo metabólico.

## Conclusões

Sendo os flavonóides uma classe de produtos naturais muito vasta e com diversas aplicações, foi objectivo principal deste artigo de revisão dar uma perspectiva geral sobre estes compostos, dando especial atenção às suas propriedades antioxidantes e à sua aplicação em diversas patologias.

Deste modo, verificou-se que o flavonóide que apresenta uma melhor relação estrutura/actividade antioxidante é a miricetina.

Verificou-se também a aplicação destes compostos em situações patológicas

geradas por stress oxidativo, como o cancro, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas, bem como em situações de stress oxidativo normal que conduzem ao envelhecimento.

Embora o presente artigo exponha resultados de estudos das propriedades antioxidantes dos flavonóides *in vitro* e *in vivo*, seria importante uma contribuição para o esclarecimento dos mecanismos envolvidos na actividade antioxidante destes compostos, o que não foi possível.

## Referências

<sup>1</sup> Martínez-Flores, S. y cols.; *Nutr. Hosp.*; **2002**; 17(6); 271-278

<sup>2</sup> Yilmaz, Y. & Toledo, R. T.; *Trends in Food Science & Technology*; **2004**; 15; 422-433

<sup>3</sup> Pietta, P. G.; *J. Nat. Prod.*; **2000**; 63; 1035-1042

<sup>4</sup> Sorg, O.; *C. R. Biologies*; **2004**; 327; 649-662

<sup>5</sup> Urso, M. L. & Clarkson, P. M.; *Toxicology*; **2003**; 189; 41-54

<sup>6</sup> Silva, M. M. et al.; *Free Radical Research*; **2002**; 36 (11); 1219-1227

<sup>7</sup> Heim, K. E. et al.; *Journal of Nutritional Biochemistry*; **2002**; 13; 572-584

<sup>8</sup> Williams, R. J. et al.; *Free Radical Biology & Medicine*; **2004**; 36 (7); 838-849