

Flavonóides: constituição química, ações medicinais e potencial tóxico

Flavonoids: Chemical composition, medical actions and toxicity

Rodrigues da Silva, Laís¹; Martins, Livia do Vale²; Bantim Felicio Calou, Iana³; Meireles de Deus, Maria do Socorro³; Ferreira, Paulo Miche Pinheiro¹, Peron, Ana Paula^{1*}

¹Universidade Federal do Piauí. Campus Senador Helvídio Nunes de Barros (CSHNB) Departamento de Ciências da Natureza. Curso de Ciências Biológicas. Endereço: Rua Cícero Duarte, 940. Bairro Junco. Picos, Piauí, Brasil. CEP 64600-640. Fone (89) 3422-1024. ²Bairro Iningá. Universidade Federal do Piauí (UFPI). Campus Ministro Petrônio Portela (CMPP). Centro de Ciências Agrárias (CCA). Teresina, Estado do Piauí. CEP 64049-550. ³Rua Cícero Duarte, 940. Bairro Junco. Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus Senador Helvídio Nunes de Barros (CSHNB). Núcleo de Pesquisa Aplicada a Saúde e ao Meio-ambiente (NUPB-SAM). Laboratório de Citogenética Vegetal e Animal, Picos, Estado do Piauí. CEP 64607-670.

*anpapegenpes@hotmail.com

Recibido: 22 de marzo de 2014

Aceptado: 4 de abril de 2015

Resumo. Os flavonóides são um grupo de substâncias naturais com estrutura fenólica variável, e portanto, de considerável interesse científico e terapêutico. Assim, teve-se por objetivo realizar uma revisão bibliográfica, de forma extensa porém objetiva, sobre as principais ações terapêuticas e a toxicidade das principais classes de flavonóides. A partir desta revisão da literatura, verificou-se, em ensaios pré-clínicos, que estes compostos tem o potencial de modificar a biossíntese de eicosanoides (resposta anti-prostanoide e antiinflamatória); de proteger o colesterol-LDL da oxidação (inibindo formação de placa aterosclerótica); de prevenir a agregação plaquetária tendo efeitos anti-trombóticos; de promover o efeito anti-hipertensivo e anti-isquêmico; de regenerar antioxidantes primários, como a vitamina C, no organismo; de ter efeito antipromocionais na carcinogênese de alguns tipos de câncer; de amenizar os sintomas da menopausa; de aumentar a lipólise; de desacelerar o processo degenerativo em bainhas de mielina; de aumentar a secreção de insulina; de aumentar a expressão de genes responsáveis pela produção de proteínas sinápticas; de estimular os linfócitos B a produzirem anticorpos e de possuir atividade leishmanicida. Quanto a toxicidade dos flavonóides, estudos demonstram que em altas doses e em utilização crônica, estes compostos desencadeiam reações alérgicas em humanos; modificam as membranas de hepatócitos causando necrose e morte celular em ratos; causam mutagenicidade e clastogenicidade em medula óssea de camundongos; interferem de forma significativa no funcionamento da tireóide e inibe a ação de citocromos P450 causando alterações drásticas no funcionamento do fígado de roedores. Dessa forma, pode-se verificar que os flavonóides tem uma grande capacidade terapêutica quando bem utilizado, devendo-se sempre levar em consideração doses e tempo de exposição aos organismos aos quais são administrados. Essas considerações são importantes por servirão de base para o estabelecimento de doses seguras e eficazes de utilização dos flavonóides para a população.

Palavras-chave: Compostos flavonóicos; Fármacos naturais; Ações medicinais; Toxicidade

Abstract. Flavonoids are a group of natural substances with variable phenolic structure and therefore, considerable scientific interest and therapeutic. Thus, the objective was to conduct a literature review of but objective extensively on major therapeutic actions and on the toxicity of flavonoids class. In this literature review, it was found that, in preclinical studies, these compounds have the potential to modify the biosynthesis of eicosanoids; protect LDL cholesterol from oxidation; prevent platelet aggregation with antithrombotic effects; promote the antihypertensive and anti-ischemic effect; regenerate primary antioxidants like vitamin C in the body; not to promote some carcinogenic effects on certain types of cancer; alleviate menopausal symptoms; increase lipolysis; slow down degenerative process in myelin sheaths; increase insulin secretion; increase the expression of genes responsible for the production of synaptic proteins; stimulate lymphocytes B to produces antibodies and have leishmanicydal activity. About the toxicity of flavonoids, studies show that, at high doses and in chronic use, these compounds trigger allergic reactions in humans; modify the membranes of hepatocytes, causing necrosis and cell death, in rats; cause mutagenicity and clastogenicity in mouse bone marrow, interfere significantly on thyroid function and inhibit the action of cytochrome P450, causing drastic changes in the function of the liver in rodents. Thus, it can be seen that the flavonoids have a wide therapeutic capacity when properly used, taking into account doses and exposure times to whom they are administered. These considerations are important because they set the bases for the establishment of safe and effective doses of flavonoids on the population.

Keywords: Flavonoid compounds; Natural drugs; Medicinal actions; Toxicity

Introdução

O uso de plantas medicinais tem sido significativo nos últimos tempos. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que 80% da população mundial faz uso de plantas na amenização ou cura de doenças (Lima *et al.* 2010). Assim, nos últimos anos tem-se verificado um grande avanço científico no entendimento do mecanismo de ação de compostos presentes nas plantas com ações medicinais, como por exemplo, os flavonóides, alcaloides, triterpenos, sesquiterpenos, taninos e lignanas, sendo isto claramente observado pelo número de trabalhos científicos publicados nesta área em congressos e em periódicos científicos nacionais e internacionais.

Os flavonoides são considerados um dos maiores grupos de metabólitos secundários das plantas, e encontrados amplamente em frutas, folhas, chás e vinhos. São pigmentos naturais importantes e nas plantas tem como função principal proteger estes organismos contra agentes oxidantes (Lopes *et al.* 2010). Basicamente, todos os flavonóides são constituídos por três anéis, onde os seus carbonos podem sofrer variações químicas, como hidroxilação, hidrogenação metilação e sulfonação, proporcionando a formação de mais de quatro mil compostos flavonóides, que são agrupados em classes (Georgiev *et al.* 2014). Estão diariamente presentes na dieta humana e considerados por especialistas da área da saúde importantes protetores naturais do organismo contra vários efeitos adversos (Ribeiro *et al.*, 2006)

Suas principais classes são as antocianinas, flavanas, flavonas, os flavonóis e isoflavonóides (Lazary 2010). Estas classes polifenólicas, desde a década de 80, se destacam por suas propriedades farmacológicas. Até o momento, em testes com animais, estes compostos demonstram ter ação terapêutica, como por exemplo, aos sistemas imunológico, circulatório, cardiovascular e nervoso (Georgiev *et al.* 2014). No entanto, apesar de Havsteen (2002) afirmar que a toxicidade promovida por flavonóides é rara, e de Ribeiro *et al.* (2006) citar que, salvo em raros casos de alergia, pouca relevância toxicológica é dada ao consumo de flavonóides, estes polifenólicos em doses altas e em uso prolongado ocasionaram toxicidade significativa em mamíferos.

Assim, em função do amplo estudo feito com as classes de flavonóides nos últimos tempos e por não haver na literatura científica uma revisão sistêmica que aborde simultaneamente

o mecanismo de ação medicinal e a toxicidade deste polifenólicos, este estudo teve por objetivo realizar um levantamento bibliográfico, de forma extensa porém objetiva, sobre as principais ações terapêuticas e de toxicidade dos flavonóides.

Metodologia

Para uma completa revisão, somente fontes primárias foram usadas. As bases de dados pesquisadas foram MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed, Higiwire e Google acadêmico. As informações, disponibilizadas em Inglês ou Português, foram coletadas usando as seguintes palavras-chave: plantas medicinais, flavonóides, ações medicinais, toxicidade. Estipulou-se como período de análise para a seleção dos trabalhos o início da década de 90 até os dias atuais.

Desenvolvimento

Flavonóides: origem, estrutura química e classes

Os flavonóides compõem uma ampla classe de compostos polifenólicos de origem vegetal, cuja síntese não ocorre na espécie humana (Lopes *et al.* 2010). São encontrados nas partes aéreas das plantas de diferentes ecossistemas, com ênfase as angiospermas, e considerados compostos relativamente estáveis por resistirem a oxidação, altas temperaturas e mode-radas variações de acidez. Podem se apresentar como agliconas, glicosídeos ou fazerem parte de outros compostos químicos, como as flavolignanas (Kumar e Pandey 2014). Estes polifenólicos são biossintetizados pela via do ácido chiquímico, um importante intermediário na biossíntese de substâncias aromáticas em plantas, que tem por função originar o ácido cinâmico e seus derivados, como os ácidos cafeico, ferúlico e sináptico, com nove átomos de carbonos; e pela via do acetato que origina um tricetídeo com seis átomos de carbonos. A condensação de um dos derivados do ácido cinâmico com o tricetídeo gera um composto com 15 átomos de carbonos formando assim o precursor inicial de todas as classes de flavonóides (Dewik 2010). Assim, a estrutura química básica destes compostos, conhecida como *flavilium*, consiste de 15 carbonos distribuídos em dois anéis aromáticos (anéis A e B), os benzenos, interligados a uma estrutura heterocíclica

ca central, o pirano (anel C), onde o primeiro benzeno é condensado com o sexto carbono do pirano, que na posição 2 carrega um grupo fenila (Dornas *et al.* 2010), conforme pode ser visualizado na Figura 1.

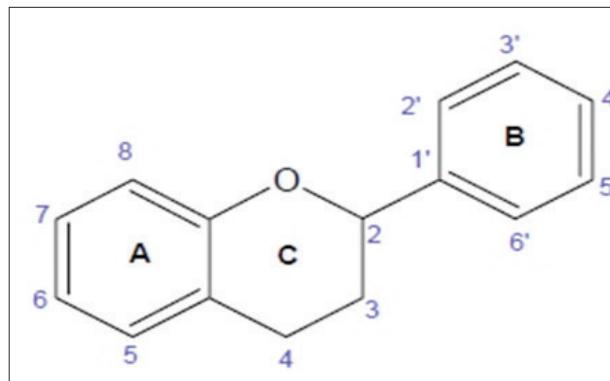


Figura 1. Estrutura básica dos flavonóides.

Fonte: www.google.com.br

De acordo com Machado *et al.* (2008), a grande diversidade estrutural encontrada nos flavonóides ocorre em função das pequenas modificações químicas ocorridas na estrutura básica destes compostos, que podem ser por meio de hidroxilação, metilação, acilação, glicosilação, hidro-genação, malonilações e sul-fatações, condição esta forma as diferentes classes de flavonóides.

As principais classes destes compostos são as Antocianinas, encontradas predominantemente em frutas e flores e tendo como principais representantes a cianidina, delphinidina e a peomidina; as flavanas encontradas em frutas, chás, lúpulo, nozes e água de coco. Seus principais representantes são as catequinas, as epicatequinas, o luteoforol, as proceanidinas e as theaflavinas; as flavonas, encontradas quase que exclusivamente em frutas cítricas e sendo a hesperidina e a naringerina seus principais representantes; os Flavonóis, presentes exclusivamente em frutas e folhas, sendo representados pelas quercetinas, rutinas, micertinas e os camferóis; e os isoflavonóides, que em alguns casos são chamados de isoflavonas, encontrados em legumes, particularmente na soja, e representados principalmente pela daidzeína e genisteína (Lazary 2010).

As isoflavonas podem ocorrer tanto na forma de aglicona como na forma glicosilada, quando possui uma ose de um dos seus anéis benzenos. A forma glicosilada ocorre naturalmente nos grãos da soja e na farinha de

soja; já os acetil-derivados e as agliconas são formados durante o processamento industrial da soja ou no metabolismo da soja no organismo (Lopes *et al.* 2010).

Além das atividades desempenhadas nas plantas, como a pigmentação de frutos e flores, a regulação do crescimento vegetal e a proteção da planta contra agentes oxidativos, ensaios *in vivo* e *in vitro* demonstraram ampla variedade de atividades biológicas dos compostos flavonóides, com ênfase aos onóides e isoflavonóides. Dessa forma, percebe-se que a pesquisa com flavonóides é motivada por duas questões principais que são a diversidade estrutural muito ampla e o grande espectro de atividades biológicas atribuídas a substâncias pertencentes a este grupo. A cada dia, novos arranjos estruturais são observados e estudados para a verificação de suas atividades biológicas. Assim, é fato que o mecanismo de ação dos flavonóides depende da sua estrutura química. No entanto, as ações realizadas na planta bem como o seu potencial medicinal depende amplamente do sinergismo entre a estrutura química dos flavonóides e as estruturas químicas de outras classes de compostos, como os terpenos. Dessa forma, apesar do amplo estudo já realizado com flavonóides, verifica-se que ainda não está claro o mecanismo entre a atividade medicinal e a sua estrutura química.

Também é importante relatar que as diferenças individuais dentro de cada classe destes compostos resultam na variação e no número e posição dos grupamentos hidroxilas, por modificação nos anéis e no grau de metilação e glicosilação. Estas modificações dependem do estágio em que a planta se encontra, se jovem ou adulta, e de quais compostos químicos estão prevalecendo naquele momento. Um dos únicos mecanismos de ação bem estabelecidos e descritos na literatura é a ação oxidativa destes compostos, onde a estrutura básica dos mesmos reage com muitos radicais livres formando complexos estáveis pela conjugação das ligações duplas de suas cadeias carbônicas, porém, certos aspectos biofísicos de seu funcionamento ainda não estejam claros.

Mecanismo de ação de flavonóides com potenciais terapêuticos

Neste tópico será abordado o mecanismo de ação terapêutica dos flavonóides. Todos os relatos descritos comprovando esta ação

foram obtidos a partir de experimentos em laboratórios utilizando, principalmente, roedores como organismos de prova e com doses consideradas ideais de uso pelos pesquisadores para o sistema-teste utilizado. É relevante citar que os estudos avaliando as ações medicinais destes compostos em humanos são escassos, e os que estão relatados na literatura científica são tidos como inconclusivos por muitos especialistas, em função das análises epidemiológicas não terem confirmado a correlação entre o consumo de flavonóides e a melhora da saúde.

Assim, exames laboratoriais e clínicos em organismos-testes demonstram a eficácia dos flavonóides na prevenção de doenças cardiovasculares, cancerígenas, imunológicas, etc. Para a construção deste tópico, muitos artigos foram lidos, todavia, optou-se por colocar apenas as citações bibliográficas atuais em função de que, quase sempre, um trabalho é a comprovação do outro, com a diferença de que os flavonóides testados foram extraídos de plantas diferentes. Estes compostos são estudados desde os anos 80. No entanto, no início da década de 90, com o intenso apelo comercial para o consumo de produtos à base de plantas medicinais, as pesquisas com estes compostos químicos foram intensificadas. Após a consulta às bases de dados MEDLINE, Scielo, PubMed e Google Acadêmico, pode-se observar que do ano 1996 até os dias atuais, em média, 150 trabalhos envolvendo a atividade medicinal destes compostos fenólicos são publicados anualmente.

Dentre os flavonóides com ação medicinal estão os flavonóis, com ênfase as quercetinas e o caempferol, nas concentrações de 0,1; 1,0; 3,0 e 100,0 μM , em tratamento agudo. Estes dois compostos, em ação conjunta, demonstram ter grande potencial anti-inflamatório por modular a ação de componentes celulares envolvidos no mecanismo da inflamação, como por exemplo, a proliferação de linfócitos T, a produção de citocinas pró-inflamatórias como as TNF- α e IL-1, e a atividade das enzimas da via do ácido araquidônico, tais como fosfolipase A_2 , ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase. Estas ações promovem a agregação de plaquetas e redução à trombose (Queiroz *et al.* 2014; Todorova e Trendafova 2014).

Ainda, as quercetinas mostram, na concentração de 35 mg/Kg em tratamento crônico,

ter ação vasodilatadora por modificar a biosíntese de eicosanóides que é a resposta anti-prostanóide e anti-inflamatória de proteger o colesterol-LDL da oxidação com a função de impedir a formação de placa aterosclerótica, de prevenir a agregação plaquetária e, nas concentrações de 150 mg/Kg em tratamento crônico, de promover efeito anti-hipertensivo e anti-isquêmico (Pirie *et al.* 2014; Sheuder *et al.* 2014). A classe de flavonóis, de maneira geral, também exerce efeito hepatoprotetor ao fígado, protegendo-o contra a falência induzida por isquemia-reperfusão, nas concentrações de 125,0; 250,0 e 500 mg/mL em tratamento por 7 dias (Dong *et al.* 2013; Wang *et al.* 2013).

Em relação aos isoflavonóides, estudos demonstraram que, nas doses de 1 a 10 μM estes compostos são grandes doadores de elétrons por apresentarem estruturas químicas conjugadas em anel, ricas em grupos hidroxilas, que tem grande ação antioxidante por reagirem e inativarem ânions superóxido, oxigênio singleto, radicais peróxido de lipídios e/ou estabilizando radicais livres envolvidos no processo oxidativo. A ação desta classe de flavonóides demonstra potencializar a ação de polimerases de revisão diminuindo danos ocasionados ao DNA e inibir a promoção de tumores em vários tipos de câncer iniciados a partir da ação de radicais livres (Yang *et al.* 2013; Yan *et al.* 2014).

Já o isoflavonóide Daidzeína, em várias concentrações diferentes e em tratamento crônico, demonstra atuar como protetor e regenerador dos antioxidantes primários do organismo, como o ácido ascórbico (vitamina C), o tocoferol (vitamina E) e o β -caroteno (vitamina A) (Brewer *et al.* 2014; Ma 2014). Estes mesmos autores relatam que este polifenólico pode, efetivamente, inibir as reações oxidativas deletérias a tecidos e retardar os fenômenos fisiopatológicos da aterosclerose e da trombogênese. Este composto, 1 a 10 μM , também mostrou ter a propriedade de inibir várias enzimas envolvidas na carcinogênese promovendo efeitos anti-iniciais e antipromocionais na carcinogênese de pele, mama e próstata (Pan *et al.* 2013; Pericleous *et al.* 2014).

Ainda, em muitos estudos observou-se que as isoflavona, consideradas fitoestrógenos, tem efeito benéfico nos distúrbios da pós-menopausa que são caracterizados pela suspensão da função ovariana, declínio da

secreção de estrogênio e alterações histomorfológicas e metabólicas. Assim, estes isoflavonóides demonstram reduzir as manifestações da menopausa como o ressecamento vaginal, a diminuição da libido, ansiedade, dores musculares e das articulações, aumento de temperatura e doenças cardiovasculares (Pericleous *et al.* 2014).

Outros estudos também demonstraram que as isoflavonas agem sobre a espessura do endométrio uterino, o acúmulo de gordura tecidual, o colesterol HDL e a glicose plasmática em animais ovariectomizados, ou seja, é eficiente na diminuição dos estoques de gorduras uterina e retroperitoneal, no aumento de HDL e na redução da glicemia. Dessa forma pode se dizer que estes flavonóides promovem a redução da adiposidade, reduzindo a lipogênese e aumentando a lipólise (Torrezan *et al.* 2008).

É sabido que em função das cadeias cíclicas que compõe os flavonóides estes são pouco solúveis em água, e assim possuem uma tendência a acumular-se em membranas biológicas desacelerando o processo degenerativo da bainha de mielina de neurônios de roedores com doenças neurodegenerativas. Também podem interagir com diferentes receptores e transdutores de sinal influenciando no funcionamento da célula por meio da modulação no comportamento das camadas lipídica presentes em suas membranas (Takahovsky *et al.* 2014).

Os flavonóis, as antocianidinas e as isoflavonas também exercem efeito benéficos no tratamento da diabetes por aumentar a secreção de insulina, diminuindo a apoptose e promover a proliferação de células β -pancreáticas. Também regulam o metabolismo da glicose em hepatócitos, reduzem a resistência à insulina, à inflamação e estresse oxidativo em tecidos musculares e adiposo (Babu *et al.* 2013). Outro estudo também evidenciou a ação dos flavonóis no aumento da expressão de genes que produzem proteínas sinápticas auxiliaadoras do impulso elétrico durante as sinapses, demonstrando potencial no tratamento de doenças como o mal de Parkinson e a depressão (Xu *et al.* 2013).

Oda *et al.* (2011), em um trabalho, demonstraram que os flavonóides tem a propriedade de estimular os linfócitos B a produzirem anticorpos. Estes mesmos autores ainda relatam que estes polifenólicos tem atividade leishmanicida, por causar alterações morfológicas nas

formas promastigotas das *Leishmanias* em geral e melhorar a resposta imunológica frente a estes protozoários, ativando macrófagos.

Apesar da atividade biológica de alguns compostos presentes em plantas com ações medicinais, como os flavonóides, muitos podem ser nocivos ao organismo, ou seja, assim como qualquer fármaco sintético pode ser tóxico, compostos presentes em plantas medicinais também podem causar toxicidade, em nível sistêmicos e celular, dependendo do tempo de utilização e das doses utilizadas. Apesar do grande número de trabalhos sobre as ações terapêuticas das classes flavonóicas percebe-se que muitos dados são semelhantes quando comparado com outros artigos, mudando-se muitas vezes apenas o organismo de prova. Outro problema é a não apresentação clara e objetiva dos resultados obtidos com estes compostos polifenólicos, ocasionando rejeição por parte de outros pesquisadores em utilizá-los como referência ou modelo para a realização de outras pesquisas com estes compostos.

As ações medicinais dos flavonoides são estudadas há quase quatro décadas. No entanto, no início da década de 2000, com o intenso apelo comercial para o consumo de produtos à base de plantas medicinais, as pesquisas com estes compostos foram intensificadas no mundo todo. Em consulta as bases de dados MEDLINE, Scielo e Google acadêmico observa-se que do ano de 2001 ao ano de 2014, em média, 150 trabalhos sobre a atividade medicinal destes compostos polifenólicos são publicados anualmente. Diferentemente, poucos são os trabalhos encontrados na literatura científica sobre a toxicidade dos flavonóides.

Toxicidade dos flavonóides

É de conhecimento que a cura de doenças ou amenização de seus sintomas por meio das plantas sempre foi uma prática comum em todo mundo, principalmente em países em desenvolvimento econômico (Frescura *et al.* 2012). No Brasil, essa prática é amplamente difundida, porém, quase sempre realizada de forma indiscriminada e sem orientação médica (Asare *et al.* 2012). A utilização de plantas medicinais sempre foi marcada pelo apelo comercial de que o “natural” não faz mal. No entanto, muitos componentes com atividades medicinais extraídos de plantas já demonstraram ter ação citotóxica, genotóxica

e/ou mutagênica (Varanda, 2006), condições que podem contribuir de forma significativa para o desenvolvimento de câncer (Meyer *et al.* 2011).

No caso dos flavonóides, Meotti (2006) relata que estes polifenólicos são fracamente antigênicos, mas cita que reações alérgicas ocorrem em cerca de 3 a 5 % da população após ingerir alimentos com altas concentrações destes compostos. Este autor ainda informa que a dose letal 50 (DL₅₀) de isoflavonas é igual a 2 g/Kg em ratos, quando administradas via intravenosa e em tratamento crônico.

Em outros estudos foi demonstrado que as concentrações elevadas de flavonóides causam alterações morfológicas nas membranas dos hepatócitos de camundongos, promovendo necrose celular e morte do animal (Verma *et al.* 2013) Também foi observado que altas doses destes compostos polifenólicos causam atividade mutagênica as células de medula óssea de ratos Wistar, em função dos radicais epóxidos formados durante a sua biotransformação no trato gastrointestinal destes animais (Porto *et al.* 2013).

Em outras pesquisas foi verificado que a ingestão excessiva e por tempo prolongado de quercetina, podem interferir na função da tireóide, inibindo captação de iodeto. Estes dados foram obtidos em experimento a fim de investigarem os efeitos inibitórios da quercetina na função da tireóide *in vivo* através da avaliação da captação de iodo radioativo em ratos Sprague Dawley (Giuliani *et al.* 2014). Em outro estudo utilizando o teste do Cometa e o teste de Micronúcleos foi verificado danos significativos a estrutura dos cromossomos por meio da ação de flavonóides. Estes mesmos autores ainda relatam que os isoflavonóides em altas concentrações tem o potencial de inibir a ação de citocromos P450 promovendo alteração drásticas no funcionamento do fígado (Silva *et al.* 2013).

Como já mencionado, em busca de trabalhos na literatura, percebeu-se claramente que o número de trabalhos avaliando as ações medicinais dos flavonóides é superior ao número de pesquisas de avaliação da sua toxicidade. Isto é preocupante, em função de que e conforme já relatado, o uso de compostos naturais, principalmente de maneira indiscriminada, causa reações adversas ao organismos. Apesar destes testes sobre as propriedades medicinais dos flavonóides terem sido comprovadas apenas em animais, a mídia audio-

-televisiva, revistas e outros meios de comunicação, consideram que estes compostos tenham a mesma ação em humanos, e ressaltam as propriedades “milagrosas” dos mesmos, não considerando os efeitos tóxicos e as consequências que os mesmos podem causar. Ainda, muitos trabalhos não deixam claro em quais doses e tempo de exposição os flavonóides são tóxicos, o que ocasiona, muitas vezes, o não interesse de outros pesquisadores em utilizá-los como referência ou modelo para a realização de outras pesquisas com estes compostos. Acredita-se que em função disso as classes flavonóicas sejam consideradas na literatura científica e pela mídia em geral isenta de atividade tóxica.

Conclusão

A realização desse trabalho que incluiu os aspectos químico dos flavonoides, seu uso terapêutico e seu potencial de toxicidade a organismo, contribuirá para o conhecimento sobre potencial desses compostos naturais. Também espera-se estimular a realização de novas avaliações quanto as suas propriedades medicinais e tóxicas.

Referências

- Asare G.A., Bugyei, K., Sittie, A., Yahaya, E.S., Gyan, B., Adjei, S., Nyarko, A.K. Genotoxicity, cytotoxicity and toxicological evaluation of whole plant extracts of the medicinal plant *Phyllanthus niruri* (Phyllanthaceae). *Genet Mol.* 2008;11:100-1.
- Babu P.V., Liu D., Gilbert E.R. Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids. *J Nutr Biochem.* 2013;24(11):1777-89. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.06.003.
- Brewer L.R., Kubola J., Siriamornpum S., Herald T.J., Shi Y.C. Wheat bran particle size influence on phytochemical extractability and antioxidant properties. *Food Chem.* 2014;52:483-90. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.11.128, 2014.
- Queiroz A.C., Alves H.D.S., Cavalcante-Silva L.H.A., Dias T.D.L.M.F., Santos M.D.S., Melo G.M.D.A., Alexandre-Moreira M.S. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of flavonoids PMT1 and PMT2 isolated from *Piper montealegreanum* Yuncker (Piperaceae) in mice. *Nat Prod Res.* 2014;28(6):403-6. doi:

10.1080/14786419.2013.867444.

Dong M., Hong T., Liu S., Zhao J., Meng Y., Liu J. Hepatoprotective effect of the flavonoid fraction isolated from the flower of *Inula britannica* against D-Galactosamine-induced hepatic injury. *Mol Med Rep.* 2013;7(6):1919-23. doi: 10.3892/mmr.2013.1443.

Dornas W.C., Oliveira T.T.D., Rodrigues R.G.D.; Santos A.F.D., Nagem T.J. Flavonóides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2009;28(3):241-9.

Frescura, V.D., Kuhn A.W., Dail H., Tedesco S.B. Post-treatment with plant extracts used in Brazilian folk medicine caused a partial reversal of the antiproliferative effect of glyphosate in the *Allium cepa* test. *Biocell.* 2013;37(2):23-8.

Georgiev V., Ananga A., Tsoleva V. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. *Nutrients.* 2014;6(1):391-415. doi: 10.3390/nu6010391.

Giuliani C., Bucci I., Santo S.D., Rossi C., Grassadonia A., Piantelli M., Napolitano G. The flavonoid quercetin inhibits thyroid-restricted genes expression and thyroid function. *Food Chem Toxicol.* 2014;66:23-9. doi: 10.1016/j.fct.2014.01.016.

Havsteen B.H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther.* 2002;98(2-3):67-202.

Kumar S., Pandey A.K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Sci World J.* 2013;2013:162750. doi: 10.1155/2013/162750. 2013.

Lazary V.M.D. Efeitos do consumo do isoflavona na prevenção do câncer de mama. [Monografia]. Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Núcleo de Estudos em Educação e Promoção da Saúde, NES-PROM, Brasília, 2010.

Lopes R.M., Oliveira T.D., Nagem T.J., Pinto A.D.S. Flavonóides. *Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento.* 2010;3(14).

Ma Q. Flavonoids from the Pericarps of *Litchi chinensis*. *J Agric Food Chem.* 2014;62(5):1073-8. doi: 10.1021/jf405750p,

2014 feb 5.

Machado H., Nagem T.J., Peters V.M., Fonseca C.S., Oliveira T.T.D. Flavonóides e seu potencial terapêutico. *Boletim do Centro de Biologia da Reprodução.* 2008;27(1-2):33-39.

Meotti F.C. Análise dos mecanismos de ação antinociceptiva e antiinflamatória do flavonóide miricitrina: Estudos in vivo e in vitro. [Tese]. Universidade Federal de Santa Maria-UFSM, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Toxicológica, Santa Maria, RS, Brasil, 2006.

Oda M., Saito Y., Morimune Y., Nagahama M., Sakurai J. Induction of neurite-outgrowth in PC12 cells by alpha-toxin from *Clostridium perfringens*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;411(2):241-6. doi:10.1016/j.bbrc.2011.06.103.

Pan D., Li W., Miao H., Yao J., Li Z., Wei L., Zhao L., Guo Q. LW-214, a newly synthesized flavonoid, induces intrinsic apoptosis pathway by down-regulating Trx-1 in MCF-7 human breast cells. *Biochem Pharmacol.* 2014;87(4):598-610. doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.010.

Pericleous M., Rossi R.E., Mandair D., Whyaand T., Caplin M. E. Nutrition and pancreatic cancer. *Anticancer Res.* 2014;34(1):9-21.

Pirie A.D., Davies N.W., Ahuja K.D., Adams M.J., Shing C.M., Narkowicz C., Jacobson G.A., Geraghty D.P. Hypolipidaemic effect of crude extract from *Carpobrotus rosii* (pigface) in healthy rats. *Food Chem Toxicol.* 2014;66:134-9. doi: 10.1016/j.fct.2014.01.034.

Porto L.C., Silva J, Ferraz A.B., Corrêa D.S., Santos M.S., Porto C.D., Picada J.N. Evaluation of acute and subacute toxicity and mutagenic activity of the aqueous extract of pecan shells *Carya illinoensis* (Wangenh.) K. Koch. *Food Chem Toxicol.* 2013;59:579-85. doi: 10.1016/j.fct.2013.06.048.

Rendeiro C., Foley A., Lau V.C., Ring R., Rodriguez-Mateos A., Vauzour D., Williams C.M., Regan C. Spencer J.P. A role for hippocampal PSA-NCAM and NMDA-NR2B receptor

function in flavonoid-induced spatial memory improvements in young rats. *Neuropharmacology*. 2013;79:335-344. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.12.003.

Ribeiro J.N., Oliveira T.T.D., Nagem T.J., Ferreira Júnior D.B., Pinto A.D.S. Avaliação dos parâmetros sanguíneos de hepatotoxicidade em coelhos normais submetidos a tratamentos com antocianina e antocianina + naringenina. *RBAC*. 2006;38(1): 23-27.

Silva G., Fachin A.L., Belebony R.O., França S.C., Marins M. In vitro action of flavonoids in the canine malignant histiocytic cell line DH82. *Molecules*. 2013;18(12):5448-63. doi: 10.3390/molecules181215448.

Silva P.E.S. Atividade antimicrobiana de *Deris negrensis* Benth (Fabaceae). [Dissertação]. Universidade do Estado do Amazonas, Pró-reitoria de Pós-graduação e Pesquisa, Programa de Pós-graduação em Biotecnologia e Recursos Naturais, Manaus-Amazonas, 2011.

Schreuder T.H., Eijsvogels T.M., Greyling A., Draijer R., Hopman M.T., Thijssen D.H. Effect of black tea consumption on brachial artery flow-mediated dilation and ischaemia-reperfusion in humans. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014;39(2):145-51. doi: 10.1139/apnm-2012-0450.

Tarahovsky Y.S., Kim Y.A., Yagolnik E.A., Muzafarov E.N. Flavonoid-membrane interactions: Involvement of flavonoid metal complexes in raft signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1838(5):1235-1246. doi:10.1016/j.bbamem.2014.01.021.

Todorova M., Trendafilova A. *Sideritis scardica* Griseb., an endemic species of Balkan peninsula: Traditional uses, cultivation, chemical composition, biological activity. *J Ethnopharmacol*. 2014;152(2):256-265.

Torrezan R., Gomes R.M., Ferrarese M.L., de Melo F.B., Ramos A.M, Mathias P.C., Scomparin D.X. Treatment with isoflavones repla-

ces estradiol effect on the tissue fat accumulation from ovariectomized rats. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(9):1489-96.

Turino F., Belo M.G., Silva A.G. Uma Visão Diagnóstica da Fitoterapia na Pastoral da Saúde. *Natureza online*. 2004;2(1):15-21.

Varanda E.A. Atividade mutagênica de plantas medicinais. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2006; 27(1):1-7.

Verma M., Amresh G., Sahu P.K., Mishra N., Rao C.V., Singh A.P. Pharmacological evaluation of hyperin for antihyperglycemic activity and effect on lipid profile in diabetic rats. *Indian J Exp Biol*. 2013;51(1):65-72.

Volp A.C.P., Renhe I. R., Barra K., Stringueta P.C. Flavonóides antocianinas: características e propriedades na nutrição e saúde. *Rer Bras Nutr Clin*. 2008;23(2):141-9.

Wang A.H., Liu G.X., Xu F., Shang M.Y., Cai S.Q. Research on chemical fingerprint chromatograms of *Sinopodophyllum hexandrum*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2013;38(20):3528-33.

Xu S.L., Zhu K.Y., Bi C.W., Yan L., Men S.W., Dong T.T., Tsim K.W. I. Flavonoids, derived from traditional chinese medicines, show roles in the differentiation of neurons: possible targets in developing health food products. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2013;99(4):292-9. doi: 10.1002/bdrc.21054.

Yang G.M., Yan R., Wang Z.X., Zhang F.F., Pan Y., Cai B.C. Antitumor effects of two extracts from *Oxytropis falcata* on hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Chin J Nat Med*. 2013;11(5):519-24. doi: 10.1016/S1875- 5364(13)60094-1.

Yan X.T., Li W., Sun Y.N., Yang S.Y., Lee S.H., Chen J.B., Jang H.D., Kim Y.H. Identification and biological evaluation of flavonoids from the fruits of *Prunus mume*. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014;24(5):1397-402. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.01.028.