Centro Universitário de Patos (UNIFIP)
Curso de Medicina
v. 7, n. 1, 2022, p. 62-71.
ISSN: 2448-1394

Journal of Medicin and Health Promotion

MAPEAMENTO DE PUBLICAÇÕES CIENTÍFICAS SOBRE FLAVONÓIDES E SEU POTENCIAL TERAPÊUTICO

MAPPING SCIENTIFIC PUBLICATIONS ABOUT FLAVONOIDS AND THEIR THERAPEUTIC POTENTIAL

Ericka Maria de Farias Moreira
Faculdade São Francisco da Paraíba- FASP - Cajazeiras - Paraíba - Brasil
erickamoreira7@gmail.com

Paulo Henrique Sarmento Lopes
Faculdade São Francisco da Paraíba- FASP - Cajazeiras - Paraíba - Brasil
paulohx7@gmail.com

Milena Nunes Alves de Sousa
Centro Universitário de Patos - UNIFIP – Patos – Paraíba - Brasil
Faculdade São Francisco da Paraíba- FASP - Cajazeiras - Paraíba – Brasil
minualsa@gmail.com

RESUMO
Objetivo: Analisar as publicações sobre os flavonóides e seus benefícios terapêuticos partir de um recorte temporal de duas décadas.
Métodos: Trata-se do método bibliométrico, com buscas feitas nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, via Medical Publisher, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), pela sua relevância e confiabilidade. Foram selecionadas 13 pesquisas.
Resultados: A maioria dos estudos foi publicada nos anos de 2018 e 2020, na língua inglesa e eram estudos experimentais. Os flavonóides demonstraram vários benefícios, entre eles, a capacidade de inibir enzimas importantes na respiração mitocondrial (como a NADH oxidase). Sua funçò mais relevante é seu potencial antioxidante, podendo evitar a formação de radicais livres e prevenir o envelhecimento precoce. Contudo, ainda tem função antidiabética, anticancerígena, antimicrobiano/bacteriano e atividade gastroprotetora.
Conclusões: Os flavonóides apresentaram importantes benesses. Porém, ainda mais pesquisas clínicas precisam ser feitas, já que o número de pesquisas identificadas foi escasso e de metodologias frágeis.

Palavras-Chave: Atividade antioxidante. Flavonóides. Terapêutica.

ABSTRACT
Objective: To analyze the publications on flavonoids and their therapeutic benefits from a two-decade time frame.
Methods: This is the bibliometric method, with searches made in the databases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, via Medical Publisher, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences and Virtual Health Library (VHL), for its relevance and reliability. 13 studies were selected.

Results: Most were published in the years 2018 and 2020, in English and were experimental studies. Flavonoids have demonstrated several benefits, including the ability to inhibit important enzymes in mitochondrial respiration (such as NADH oxidase). Its most relevant function is its antioxidant potential, being able to prevent the formation of free radicals and prevent premature aging. However, it still has antidiabetic, anticancer, antimicrobial/bacterial function and gastroprotective activity.
Conclusions: Flavonoids showed important benefits. However, even more clinical research needs to be done, since the number of studies identified was scarce and of fragile methodologies.

Keywords: Antioxidant activity. Flavonoids. Therapeutics.

1. Introdução

Os flavonoides constituem um grupo de polifenóis, metabólitos secundários de plantas com origem na biossíntese a partir da via chiquimato e da via acetato[1]. Eles são um dos compostos fenólicos mais importantes e diversos entre os produtos naturaia, sendo distribuídos por todo o país. No reino vegetal, mais de 4.200 flavonóides são conhecidos até agora[2].

Abundantes entre os metabólitos vegetais secundários podendo ser subdivididos em seis categorias: flavonóides, flavanonas, isoflavonas, flavonóis, flavonóides e antocianinas[3]. Constituído de 15 átomos de carbono arranjados em três anéis (C6-C3-C6), sendo dois anéis aromáticos (A e B) interligados via carbono heterocíclico do pirano, que pode conter um grupo carbonila, denominado anel C. A posição B do anel é a base para diferenciar a classe dos flavonoides e a posição 3, a subclasse dos soflavonoides[2,4]

Responsáveis por muitas funções nas plantas, destacando-se a proteção contra raios ultravioleta, insetos, fungos, vírus e bactérias, e a capacidade de proporcionar atratividade aos animais polinizadores. Além dessas propriedades, muitos também têm importantes propriedades farmacológicas[5].

Portanto, a presente revisão tem por objetivo analisar as publicações sobre flavonóides e seus benefícios terapêuticos a partir de um recorte temporal de duas décadas.

2. Material e Métodos

A pesquisa aqui apresentada caracteriza-se como uma bibliometria, ou seja, um tipo de revisão bibliográfica sistemática, em que se busca identificar *"a produção bibliográfica em determinada área temática, dentro de um recorte de tempo"*[6:191]. Portanto, coleta e discute informações geradas em uma área específica.

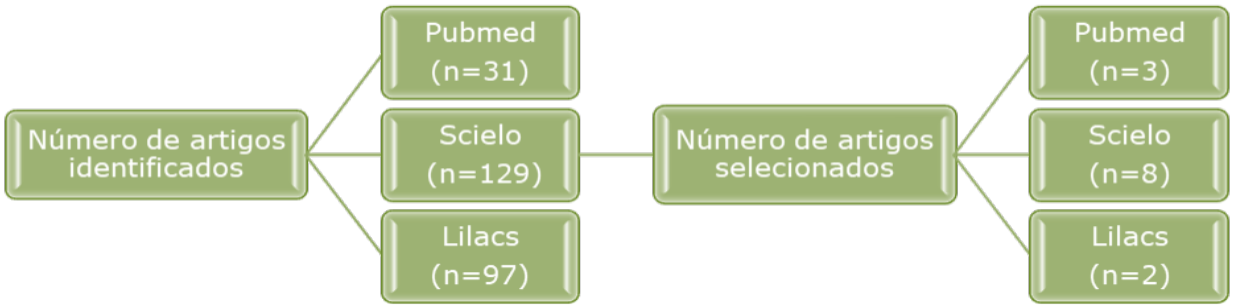
A partir da indagação qual o perfil das publicações sobre flavonóides e seus benefícios terapêuticos a partir de um recorte temporal de duas décadas? Foram utilizadas pesquisas disponíveis nas bases de *dados Medical Literature Analysis and Retrieval System*

Online (MEDLINE), via *Medical Publisher* (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), pela sua relevância e confiabilidade. A realização das buscas ocorreu entre outubro e novembro de 2021. Para auxiliar esta etapa, foram definidos termos base. Nesta investigação optou-se por realizar a busca no idioma inglês, fazendo uso dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) <<https://decs.bvsalud.org/>>. Assim, usou-se os DeCS na seguinte combinação: <<*Flavonoids AND "therapeutic potential"*>>.

A seleção dos artigos que orientaram a investigação foi baseada nos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. Inicialmente, a seleção buscou pela usabilidade online e o texto completo, redigido em inglês, português ou espanhol. Excluíram-se artigos repetitivos, livros, anais de congressos, documentários e outras pesquisas cujo escopo não estavam relacionadas aos objetivos da pesquisa.

Foram encontrados 257 artigos nas bases de dados de acordo com a associação dos DeCS. Após a seleção, foram lidos os títulos e os resumos dos trabalhos desses trabalhos identificados preliminarmente a fim de aplicar os critérios de inclusão e exclusão. Portanto, foram excluídos 244 e selecionados 13 artigos para compor o trabalho. O percurso utilizado na seleção dos mesmos está apresentado no fluxograma que está representado na figura 1.

Figura 1: Fluxograma que apresenta o processo de seleção das publicações.



Fonte: Elaborado pelos autores, 2021.

Com a filtragem do material, a partir das etapas de leitura de títulos, resumos e artigos completos, selecionaram-se as seguintes informações: tipo de estudo, objetivo, resultados e conclusão. Finalizando-se com análise, interpretação e síntese dos achados.

3. Resultados

Ao avaliar os artigos selecionados, a maioria deles foi publicada nos anos de 2018 (30,76%, n=4) e 2020 (30,76%, n=4), sendo a língua inglesa predominante (92,85%,

n=13). Constando a identificação (ID), o tipo de estudo, no qual, foram 92,30% estudos experimentais (n=12).

Quadro 1 – Caracterização do estudo com relação ao título, ano e método.

ID	Título	Ano	Método
1	Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin [7]	2017	Revisão sistemática
2	Bioactive components, antioxidant, and anti-inflammatory activities of the wood of Albizia myriophylla[8]	2018	Estudo experimental
3	Influência do método extrativo no teor de flavonoides de cnidoscolus quercifolius pohl (euphorbiaceae) e atividade antioxidante[9]	2018	Estudo experimental
4	Assessment of the antibacterial, cytotoxic and antioxidant activities of Morus nigra L. (Moraceae)[10]	2018	Estudo experimental
5	Dynamic maceration of Matricaria chamomilla inflorescences: optimal conditions for flavonoids and antioxidant activity[11]	2018	Estudo experimental
6	Physicochemical Characterization, Antioxidant Potential and Sensory Quality of Wine from Wild Edible Fruits of Flacourtia montana J. Graham[12]	2019	Estudo experimental
7	Contents of total phenolics and flavonoids in and antioxidant activity of Ilex paraguariensis leaves[13]	2019	Estudo experimental
8	In vitro antioxidant and anti-inflammatory activity of chaya extracts (Cnidoscolus aconitifolius (Mill.) I.M. Johnst)[14]	2020	Estudo experimental
9	Actividad gastroprotectora, tamizaje fitoquímico y actividad atrapadora de radicales libres de Aloysia Gratissima (Verbenaceae)[15]	2020	Estudo experimental
10	Flavonoids and Other Polyphenols Act as Epigenetic Modifiers in Breast Cancer[16]	2020	Estudo experimental
11	Antiviral activity and chemical characterization of Cissus erosa (Vitaceae) ethanol extracts[17]	2020	Estudo experimental
12	Chemical compositions, radical scavenging capacities and antimicrobial activities in seeds of Satureja hortensis L. and Mentha spicata L. subsp. spicata from Turkey[18]	2021	Estudo experimental
13	Antioxidant activity, antibacterial and inhibitory effect of intestinal disaccharidases of extracts obtained from Eugenia uniflora L. Seeds[19]	2021	Estudo experimental

Fonte: Dados de Pesquisa (2021).

No Quadro 2, apresentam-se descritos os principais benefícios terapêuticos dos flavonóides. Dos principais achados, o mais relevante foi a atividade antioxidante.

Quadro 2 - Principais benefícios terapêuticos dos flavonóides

ID	Principais Benefícios
1	• Antidiabético
2	• Antioxidante
3	• Antioxidante
4	• Antibacteriana • Antioxidante
5	• Antioxidante
6	• Antioxidante
7	• Antioxidante
8	• Antioxidante • Anti-inflamatória
9	• Atividade gastroprotetora • Antioxidante
10	• Ação anticancerígena
11	• Ação Antimicrobiana
12	• Eliminação de radicais livres
13	• Atividade antioxidante • Antibacteriana

Fonte: Dados de Pesquisa (2021).

4. Discussão

Os flavonóides têm se destacado pela ampla gama de efeitos biológicos e terapêuticos demonstrados tanto em condições experimentais quanto em humanos[20-21]. Estes compostos são um dos grupos vegetais mais importantes e diversos, geralmente encontrados nas folhas, flores, raízes e frutos das plantas[22].

Nas plantas, desempenham múltiplas funções, destacando-se a proteção contra a radiação ultravioleta, a proteção de microrganismos, antioxidante, a inibição enzimática, entre outras funções[23]. Neste contexto, o que chama atenção nesse grupo é seu grande potencial antioxidante[8-15;18-19], sendo uma das suas propriedades mais estudadas neste grupo de compostos[24]. Contudo, tem função antidiabética[7], anticancerígena[16], antimicrobiano/bacteriano[10,17,19] e atividade gastroprotetora[15].

Os compostos pertencem a um grande grupo de substâncias químicas de origem natural e sua síntese não ocorre em humanos. No entanto, apresentam uma série de propriedades farmacológicas que possibilitam aplicabilidade em sistemas biológicos, promovendo a saúde humana[11,25].

Os flavonoides têm propriedades antioxidantes mais eficientes que as vitaminas C e E[26]. Tal atividade decorre dos agentes quelantes de metais, eliminadores de radicais livres, incluindo radicais livres hidroxila ou de peróxido; e podem neutralizar substâncias oxidantes, como ânions superóxido (O2-)[15,18]. Esta atividade antioxidante também está

relacionada à inibição de enzimas ciclo, lipoxigenase, NADPHoxidade, xantina oxidase e fosfolipase, além de estimular enzimas com atividade antioxidante como a catalase[27].

Como citado anteriormente, os flavonóides têm a capacidade de inibir a xantina oxidase[27-28], que é uma enzima responsável pela oxidação dos tecidos, podendo inibir a formação de radicais livres e prevenir o envelhecimento precoce. A capacidade de eliminação de radicais livres dos flavonóides pode prevenir processos de estresse oxidativo que levam à morte celular, como a degradação de neurônios e membranas celulares e cânceres devido aos danos dos radicais livres às moléculas de DNA[12,15,29].

Os flavonóides e as catequinas provaram ser os compostos mais poderosos, os quais podem proteger o corpo dos radicais livres gerados durante o metabolismo normal do oxigênio[30].

Estudo realizado[31] mostrou que a quercetina, grupo dos flavonóis, ao ser ingerida, não será completamente absorvido pelo trato digestivo após a ingestão, e os metabólitos formados ajudam a alterar o efeito antioxidante da quercetina. Ainda neste estudo, foram analisados os efeitos da quercetina e a ocorrência de doenças cerebrovasculares, num grande número de pacientes, 9.208 pessoas foram analisadas entre 1966 e 1972. Os resultados mostram que a ingestão de maçã está relacionada à doença cerebrovascular trombótica na redução do risco de doença cerebrovascular. No entanto, nenhuma correlação foi encontrada ao analisar a quercetina sozinha.

Além disso, ensaios biológicos usando combinações isoladas revelam que os flavonóides exibem uma grande ação também sobre os sistemas biológicos demonstrando efeitos anti-inflamatórios, antiviral, antibacteriana, anticancerígeno e antidiabético[32].

A atividade anti-inflamatória dessa classe de substâncias vem sendo investigada devido ao poder que alguns compostos fenólicos possuem em inibir as vias de ciclooxigenase (COX) e lipoxigenase, as quais desempenham um papel importante como mediadores inflamatórios[2,14]. Já o mecanismo de ação dos flavonóides sobre a capacidade do vírus de interagir desde a ligação até a entrada na célula hospedeira é através da ligação à glicoproteína do envelope do vírus e aos receptores celulares, alterando sua estrutura química e bloqueando o sítio de ligação do vírus, assim, eles contribuem para a atividade antiviral[17,33].

Também podem inibir o crescimento bacteriano por meio de diferentes mecanismos[10,19], como alteração da permeabilidade das membranas e paredes celulares, inibição da síntese de ácido nucleico, neutralização de fatores de virulência, inibição de urease e efeitos sinérgicos com antibióticos[34].

Estudo epidemiológico sugeriu uma correlação inversa entre a incidência de câncer de mama e a ingestão de flavonóides, já que podem induzir a expressão de diferentes genes supressores de tumor, o que podem ajudar a reduzir a progressão e metástase do câncer[16].

Uma série de evidências indicam que os flavonóides derivados de vegetais e plantas medicinais são benéficos para o diabetes e podem melhorar o controle de açúcar no sangue, lipídios no sangue e status antioxidante. Os mecanismos de ação anti-hiperglicêmicos incluem a redução da absorção de carboidratos no intestino delgado, inibição da gliconeogênese dos tecidos, aumento da captação de glicose pelos tecidos, estimulação da secreção de insulina das células β e proteção das ilhotas de Langerhans da degeneração[7].

De maneira geral, determinada atividade está relacionada à estrutura dos flavonóides e, portanto, depende do número de substituintes hidroxila em sua composição. Ou seja, quanto maior o número de substitutos hidroxila, mais forte é a atividade dos flavonóides[35]. Por fim, soma-se a capacidade de inibir enzimas importantes na respiração mitocondrial (como a NADH oxidase)[36]. Assim, mostra-se um importante grupo.

5. Conclusão

O presente estudo abordou os benefícios dos flavonóides e seus derivados, com sua capacidade antioxidante sendo a mais ressaltada. A maioria foi publicada nos anos de 2018 e 2020, na língua inglesa e eram estudos experimentais.

Pela pesquisa, ressalta-se a necessidade de estudos clínicos com melhor delineamento metodológico, apesar dos achados desta revisão apontar para o potencial emprego clínico desses metabólitos no futuro.

Referências

1. Beecher GR. Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. The Journal of Nutrition. 2003; 133 (10):3248S-3254S.
2. Simões CMO, Schenkel EP, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR (Orgs.). Famacognosia: da planta ao medicamento. 6ª ed. São Paulo: Artmed; 2016.
3. Aherne SA, O'brien NM. Dietary flavonols: Chemistry, food content, and metabolism. Nutrition. 2002; 18 (1): 75-81.
4. Munhoz VM, Longhini R, Silva TA, Lonni AA, Souza JRP, Lopes GC et al. Estudo Farmacognóstico de Flores de Tagetespatula L.(Asteraceae). Rev. Fitos. 2012; 7(4): 225-230.
5. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. The Scientific World Journal. 2013; 2013:1-16.
6. Noronha DP, Ferreira SMSP. Revisões de Literatura. In: Campello BS, Condón BV, Kremer JM (orgs.). Fontes de informação para pesquisadores e profissionais. Belo Horizonte: UFMG; 2000.

7. Ghorbani A. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017;96:305-312.
8. Bakasatae N, Kunworarath N, Yupanqui CT, Voravuthikunchai SP, Joycharat N. Bioactive components, antioxidant, and anti-inflammatory activities of the wood of Albizia myriophylla. Rev. bras. farmacogn. 2018: 28(4): 444-450.
9. Torres, DS, Pereira EC, Sampaio PA, Souza NA, Ferraz CA, Oliveira APD, et al. Influência do método extrativo no teor de flavonoides de Cnidoscolus quercifolius POHL (Euphorbiaceae) e atividade antioxidante. Quím. Nova. 2018; 41(7):743-747.
10. Souza GR, Oliveira-Junior RG, Diniz TC, Branco A, Lima-Saraiva SRG, Guimarães AL, et al. Assessment of the antibacterial, cytotoxic and antioxidant activities of Morus nigra L. (Moraceae). Braz. J. Biol. 2017; 78: 248–254.
11. Pereira SV, Reis RA, Garbuio DC, Freitas LAPD. Dynamic maceration of Matricaria chamomilla inflorescences: Optimal conditions for flavonoids and antioxidant activity. Rev. bras. farmacogn. 2018: 28:111-117.
12. Mundaragi A, Thangadurai D, Appaiah KAA, Dandin CJ, Sangeetha, J. Physicochemical Characterization, Antioxidant Potential and Sensory Quality of Wine from Wild Edible Fruits of Flacourtia montana J. Graham. Brazilian Archives of Biology and Technology. 2019; 62: 1-12.
13. Bisognin DA, Luz LVD, Lencina KH, Santos COD, Sautter CK. Contents of total phenolics and flavonoids in and antioxidant activity of Ilex paraguariensis leaves. Pesq. agropec. bras. 2019;54: 1-12.
14. Us-Medina U, Millán-Linares MDC, Arana-Argáez V, Segura-Campos MR. Actividad antioxidante y antinflamatoria in vitro de extractos de chaya (Cnidoscolus aconitifolius (Mill.) I.M. Johnst) [In vitro antioxidant and anti-inflammatory activity of chaya extracts (Cnidoscolus aconitifolius (Mill.) I.M. Johnst)]. Nutr Hosp. 2020;37(1):46-55.
15. Busso M, Munafo JP, Galie F, Bucciarelli A. Actividad gastroprotectora, tamizaje fitoquímico y actividad atrapadora de radicales libres de Aloysia Gratissima (Verbenaceae). Rev. Asoc. Med. Bahía Blanca. 2020;30(1): 20-27.
16. Selvakumar P, Badgeley A, Murphy P, Anwar H, Sharma U, Lawrence K. Flavonoids and other polyphenols act as epigenetic modifiers in breast cancer. Nutrientes. 2020:12(3):761.
17. Reis ACC, Moura HMMD, Silva BM, Oliveira ABD, Brandão GC. Antiviral activity and chemical characterization of Cissus erosa (Vitaceae) ethanol extracts. Rodriguésia. 2020; 71: e00522019.
18. Emre İ, Kurşat M, Yilmaz Ö, Erecevit P. Chemical compositions, radical scavenging capacities and antimicrobial activities in seeds of Satureja hortensis L. and Mentha spicata L. subsp. spicata from Turkey. Brazilian Journal of Biology, 2020;81:44-153.

19. Lazzarotto-Figueiró J, Capelezzo AP, Schindler MSZ, Fossá JFC, Albeny-Simões D, Zanatta L, et al. Antioxidant activity, antibacterial and inhibitory effect of intestinal disaccharidases of extracts obtained from Eugenia uniflora L. Seeds. Brazilian Journal of Biology. 2020;81:291-300.
20. Beecher GR. Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. The Journal of nutrition. 2003; 133;10:3248S-3254S.
21. Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. Phytochemistry. 2000; 55(6):481-504.
22. Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. Clinical microbiology reviews. 1999;12(4):564-582.
23. Nijveldt RJ, Van Nood ELS, Van Hoorn DE, Boelens PG, Van Norren K, Van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. The American Journal of Clinical Nutrition. 2001;74(4): 418-425.
24. Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. Phytochemistry. 2000;55(6):481-504.
25. Peterson J, Dwyer. Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity. Nutrition Research. 1998;18(12):1995-2018.
26. Alves, CQ, Brandão HN, David JM, David JP, Lima LDS. Avaliação da atividade antioxidante de flavonóides. Diálogos & Ciência. 2007;12:1-8.
27. Trueba GP, Sanchez GM. Los flavonoides como antioxidantes naturales. Acta Farm. Bonaerense. 2001;20(4): 297-306.
28. Sandhar HK, Kumar B, Prasher S, Tiwari P, Salhan M, Sharma P. A review of phytochemistry and pharmacology of flavonoids. Internationale pharmaceutica sciencia. 2011; 1(1):25-41.
29. Smith CV, Anderson RE. Methods for determination of lipid peroxidation in biological samples. Free Radical Biology and Medicine. 1987;3(5):341-344.
30. Tapas R, Sakarkar DM, Kakde RB. Flavonoids as nutraceuticals: a review. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2008; 7(3):1089-1099.
31. Knekt P, Isotupa S, Rissanen H, Heliövaara M, Järvinen R, Häkkinen S, et al. Quercetin intake and the incidence of cerebrovascular disease. Eur. J. Clin. Nutr. 2000;54(5);415-417.
32. Pelzer EL. Acute and chronic Acute and chronic antiinflammatory effects of plant flavonoids. Il Farmaco. 1998;53:421-424.
33. Santos DS, Rodrigues MMF. Atividades farmacológicas dos flavonoides: um estudo de revisão. Estação Científica (UNIFAP). 2017;7(3): 29-35.
34. Kowalski L, Silva AD, Pagno AR, Piana M. Atividade Antimicrobiana de Flavonoides: uma Revisão de Literatura. Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas. 2020;4(1): 51-65.

35. Havensteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. Pharmacology and Therapeutics. 2002;96(2-3):67-202.
36. Nijveldt RJ, Nood EV, Hoorn DV, Boelens PG, Norren KV, Leeuwen PV. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. Am J Cli Nutr. 2001;74:418-425.