



PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia.

**Flavonóides no cérebro:
Afinal, o que eles fazem por lá?**

Janaína Nones¹ e Jader Nones²

¹Aluna de Química da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. E-mail: janainanones@hotmail.com

²Médico Veterinário, estudante de Doutorado do Curso de Pós-Graduação em Ciências Morfológicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro. CRMV-SC nº03608. E-mail: jadernones@anato.ufrj.br

Resumo

Patologias neurodegenerativas apresentam forte impacto, tanto econômico, quanto social. Infelizmente, ainda pouco se sabe sobre os mecanismos desencadeantes destas doenças, bem como sobre eficientes formas para combatê-las. No entanto, nos últimos anos, fortes evidências têm sugerido o uso de flavonóides como método curativo e/ou paliativo, com o intuito de aprimorar a qualidade de vida de pacientes que apresentam estas patologias. Quimicamente, compostos flavonóides são caracterizados como estruturas polifenólicas de baixo peso molecular, hidrossolúveis e presentes nos vacúolos das células vegetais. Embora suas propriedades antibacterianas, antifúngicas e antiviróticas sejam bastante conhecidas, poucos trabalhos de revisão têm demonstrado a ação e importância destas substâncias no cérebro. Por esse motivo, o presente estudo teve como objetivo descrever as possíveis

aplicações farmacológicas dos flavonóides no sistema nervoso central, destacando a importância do uso destas substâncias para o tratamento dos mais diversos distúrbios que acometem este sistema.

Flavonoids in the brain: After all, what they do there?

Abstract

Neurodegenerative diseases have a strong impact, both economic and social. Unfortunately, little is known about the mechanisms triggering these diseases, as well as efficient ways to combat them. However, in recent years, strong evidence has suggested the use of flavonoids as curative method and/or palliative, aiming to improve the quality of life of patients with these diseases. Chemically, flavonoids are polyphenolic structures characterized as low molecular weight, water soluble and present in the vacuoles of plant cells. Although their antibacterial propriety, antifungal and antiviral are well known, few review papers have demonstrated the action and importance of these substances in the brain. Therefore, this study aimed to describe the possible pharmacological applications of flavonoids in the central nervous system, highlighting the importance of using these substances for the treatment of many different disorders that affect this system.

Introdução

Os flavonóides foram inicialmente descobertos pelo prêmio Nobel Szent-György, o qual extraiu a citrina da casca do limão. Primeiramente estas substâncias foram caracterizadas com vitamina P, porém, mais tarde, dada a sua não confirmação como vitamina, esta classificação foi abandonada (MARTÍNEZ-FLORES, 2002).

O termo flavonóide deriva do latim *flavus* que significa amarelo. Nem todas as substâncias pertencentes a esse grupo são, no entanto, amarelas.

Algumas são incolores e outras variam no espectro de coloração, que varia do verde ao azul (YUNES, 2001; LOPES, 2003).

Quimicamente os compostos flavonóides são caracterizados como estruturas polifenólicas de baixo peso molecular, hidrossolúveis, presentes nos vacúolos das células vegetais. Estas substâncias representam o maior grupo de compostos fenólicos naturais (RAVEN, 2001; YUNES, 2001), sendo derivados de benzo-gama-pirona, os quais são estruturalmente constituídos de 15 átomos de carbono (C15) no seu esqueleto fundamental (YOKOZAWA, 1997), possuindo uma estrutura comum (Figura 1), caracterizada por dois anéis aromáticos (A e B) e um heterociclo oxigenado (anel C) (YUNES, 2001). São quimicamente representados através da fórmula $C_6-C_3-C_6$.

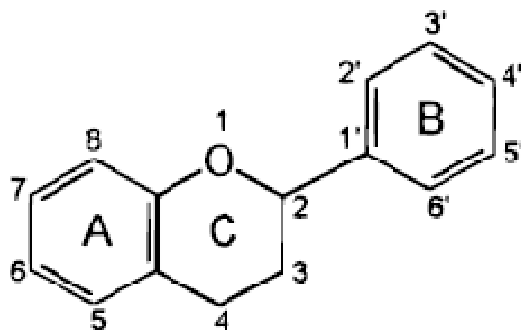


Figura 1: Estrutura básica dos flavonóides

No mundo, são conhecidos mais de 8000 flavonóides diferentes (PIETTA, 2000), divididos em diferentes classes, como por exemplo, as flavonas, flavonóis, chalconas, auronas, flavanonas, flavanas, antocianidinas, leucoantocianidinas, roantocianidinas, isoflavonas e neoflavonóides (BRAVO, 1998) (Figura 2).

A existência destes diferentes tipos de flavonóides é possível devido ao nível diferenciado de oxidação do anel carbônico, caracterizadas de acordo com um número de grupos hidroxila que podem ser substituídos, além da possibilidade de glicosilação desses grupos.

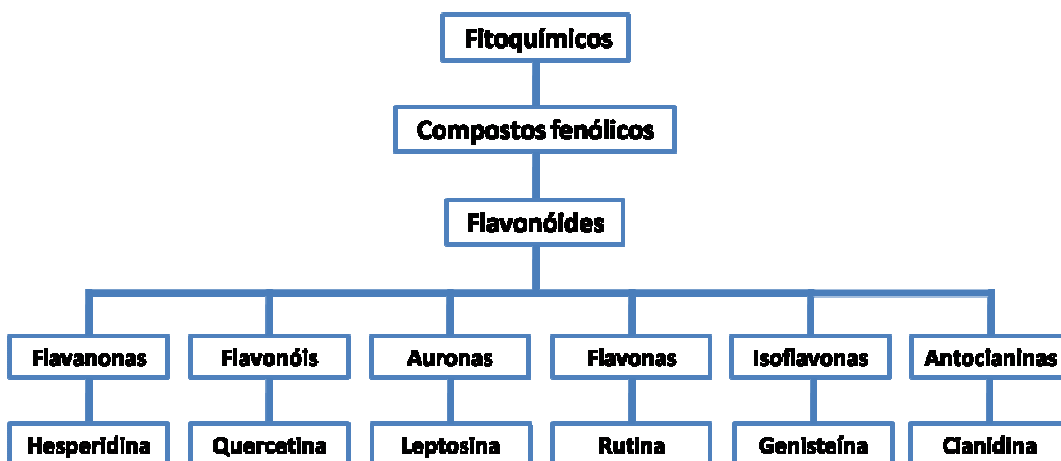


Figura 2: Esquema demonstrando as principais classes dos flavonóides, bem como exemplos de substâncias que representam seus respectivos grupos químicos.

Os flavonóides podem ser encontrados na maioria das frutas, principalmente nas cítricas e em uvas. Também podem ser encontradas em ervas aromáticas, grãos de cereais e soja. Além disso, diversos legumes apresentam em suas constituições.

Estas substâncias, por serem encontradas facilmente no reino vegetal, fazem obrigatoriamente parte da dieta do homem e dos animais (YUNES, 2001). Para se ter uma idéia, o consumo diário destes compostos, nos seres humanos, está em torno de 23 mg por dia (HERTOG, 1996).

Nas plantas, os flavonóides desempenham uma variedade de funções, como bloqueio da radiação ultravioleta extrema, permitindo a passagem seletiva de luz nos comprimentos de onda importante para a fotossíntese. Nas flores, atuam como sinais visuais atraindo polinizadores, devido aos seus diferentes tipos de cores. Além disso, estas substâncias, nos vegetais, são responsáveis pela regulação do crescimento (YUNES, 2001; RAVEN, 2001; LOPES, 2003).

Curiosamente, os flavonóides encontrados nas folhas podem ser diferentes daqueles presentes nas flores, nos caules, ramos, raízes ou frutos.

O mesmo composto ainda pode ocorrer em diferentes concentrações, dependendo do órgão vegetal que é encontrado. (SIMÕES, 2007)

A incontestável diversidade de características químicas e funcionais presentes nos compostos polifenólicos naturais, bem como sua capacidade de exercer um gama enorme de funções sobre organismos vegetais, levou muitos pesquisadores a procurarem desenvolver diversos estudos tentando compreender a ação destas substâncias em animais mamíferos.

Embora grandes avanços envolvendo estas substâncias já foram alcançadas, o verdadeiro uso farmacológico destes compostos para o tratamento de patologias envolvendo o sistema nervoso central parece ainda ser clinicamente pouco explorado. Por esse motivo, nesse trabalho, iremos descrever as possíveis aplicações farmacológicas dos flavonóides, dando especial ênfase para a importância de sua utilização no tratamento de patologias envolvendo células que compõe o tecido nervoso.

Desenvolvimento

Dentre os efeitos farmacológicos importantes dos flavonóides, inclui-se propriedades antibacterianas, antifúngicas e anti-viróticas (HOSTTETTMAN, 1995; WOOD, 1999; DE CLERCQ, 2000; VAN DER WATT, 2001). Além disso, efeitos hepatoprotetores, antiulcerogênicos, anti-oxidantes, anti-hipertensivos, hiperlipidêmicos, antiplaquetários, anti-alérgicos, anti-angiogênicos, anti-inflamatórios e anti-tumorais também já foram descritos (FÓRMICA, 1995; RICHTER, 1999; XIÃO, 2001).

No cérebro, a principal função dos flavonóides deve-se a sua atividade antioxidante. Este órgão é conhecido por ser susceptível a dano oxidativo em função da alta utilização de oxigênio, dos altos níveis de lipídio não saturados e dos metais de transição, como ferro. Além disso, possui mecanismos deficientes de defesa antioxidativa (REITER, 1995). Assim sendo, agentes farmacológicos, como os flavonóides, são capazes de eliminar radicais livres e/ou inibir a peroxidação lipídica, protegendo os neurônios da morte.

Conseqüentemente, podem ser utilizados para prevenção ou tratamento de desordens neurodegenerativas causadas por stress oxidativo.

Foi pensando no contexto citado acima que Gupta e colaboradores (2003) investigaram o efeito da dieta com o flavonóide rutina e óleo gálico na isquemia cerebral. Interessantemente, nesse trabalho, os autores observaram que a administração destas substâncias, fornecidas antes da indução da isquemia, podiam atenuar os efeitos da lesão e, conseqüentemente, reduzir o dano cerebral gerado.

Foi também utilizando um modelo de isquemia que Shutenko e colaboradores (1999) demonstraram que o flavonóide quercetina age modulando os níveis cerebrais de óxido nítrico. Por esse motivo, essa substância era capaz de prevenir e /ou controlar os efeitos decorrentes da falta de oxigenação nesse sistema.

A ação neuroprotetora de compostos fenólicos naturais também já foi demonstrada em culturas de neurônios dopaminérgicos (MERCER, 2005) e em um modelo *in vivo*, no qual os animais portadores do Mal de Parkinson apresentaram uma redução da perda de neurônios localizados na substância negra. Esses dados sugeriram fortemente que flavonóides podem ser utilizados como alternativa terapêutica para o tratamento desta doença. O mesmo efeito protetor também já foi observado em experimentos realizados com animais transgênicos, portadores da sintomatologia da doença de Alzheimer (WEINREB, 2004).

Estudos em diversas espécies mamíferas, incluindo humanos, demonstraram que a inclusão de flavonóides na dieta representou uma melhora no aprendizado e na memória (HAQUE, 2006; KURIYAMA, 2006; WANG, 2006), através da proteção de neurônios vulneráveis, melhorando a função dos mesmos e estimulando a regeneração neuronal.

Com a intenção de avaliar o potencial terapêutico dos compostos polifenólicos, Heo e colaboradores (2004) compararam o efeito protetor do flavonóide quercetina em relação ao efeito da vitamina C, mostrando que a

primeira substância foi muito superior na proteção do cérebro contra o estresse oxidativo induzido por neurotoxicidade, em relação à segunda.

Wang (2001) demonstrou que a ação neuroprotetora dos flavonóides não necessariamente se deve a sua capacidade antioxidativa. Por exemplo, a epigenina protege neurônios corticais de ratos contra degeneração beta amilóide induzida através da inibição da via das caspases.

Pesquisas desenvolvidas no Brasil comprovaram que o uso do flavonóide rutina (extraído da planta *Dimorphandra mollis*), dos flavonóides acacetina, casticina, apigenina e pendulitina (extraídos da planta *Croton betulaster*) e do biflavonóide agatisflavona (extraído da *Caesalpinia pyramidalis*), quando aplicados sobre células gliais, inibem o crescimento de células gliais tumorais e induzem essas células à diferenciação do tipo astrocitária ou a apoptose (SILVA, 2002, 2004; BAHIA, 2005; FREITAS, 2006, 2007). Estes resultados são fortes indicativos de que estas substâncias também podem ser usadas para prevenção e/ou para auxiliar no tratamento de tumores localizados no sistema nervoso.

É importante destacar também que compostos flavonóides foram capazes de causar diferenciação neural quando realizado o tratamento sobre células PC12 (SAGARA, 2004). No entanto, apesar de vários trabalhos terem apresentado resultados promissores com relação ao uso de flavonóides para o tratamento de patologias neurais, pouco se sabe a respeito da capacidade destes compostos atravessarem a barreira hemato-encefálica (BHE). Aparentemente, alguns flavonóides como a epigallocatequina galato (SUGANUMA, 1998), a naringenina (PENG, 1998) e a hesperetina (TSAI, 2000), administrados por diferentes vias, tem a capacidade de atravessar a BHE.

Embora as vias de atuação desses compostos polifenólicos ainda não seja completamente conhecida, Blardi (1999) conseguiu demonstrar que, por exemplo, o flavonóide quercetina atua como agonista de receptores de adenosina nos cérebros humanos. No entanto, alguns derivados sintéticos dessas substâncias ligam-se a receptores benzodiazepínicos (VIOLA, 2000). É

bastante provável que outros mecanismos de ação também estejam envolvidos, porém, ainda precisarão ser mais bem estudados.

Considerações finais

É fato que flavonóides possuem grande potencial preventivo e terapêutico para diversos distúrbios neurológicos. Porém, é importante lembrar que, embora estes compostos fenólicos possam ser encontrados em abundância na natureza, somente a realização de maiores estudos clínicos e toxicológicos permitirão o emprego dos mesmos com maior segurança e frequência clínica. Muitos desafios, na tentativa de se conseguir entender quais os eventos biológicos envolvidos com a utilização destas substâncias, ainda precisarão ser superados.

É importante destacar também que, atualmente, extratos fitoterápicos contendo flavonóides já são comercializados em diversas lojas farmacêuticas. Portanto, desvendar e entender melhor os benefícios do uso destas substâncias no sistema nervoso será de fundamental importância para a exploração da indústria e da ciência farmacêutica, bem como para usuários destas substâncias.

Referências bibliográficas

BAHIA, M. V.; CORREA, S. J.; DAVID, J. M.; DAVID, J. C.; EL-BACHÁ, R. S.; COSTA, S. L.; SILVA, A. R.; FREITAS, S. R. V. B. Efeitos de agathisflavonas isoladas de *Caesalpinia pyramidalis* sobre a viabilidade e proliferação de células de glioblastoma. In: XXVII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2005.

BLARDI, P.; DE LALLA, A.; VOLPI, L.; DI PERRI, T. Stimulation of endogenous adenosine release by oral administration of quercetin and resveratrol in man. *Drugs Exp Clin Res.* v. 25, p.105-10, 1999.

BRAVO, L. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. *Nutr Rev.* v. 56, p. 317-33, 1998.

FÓRMICA, J. V.; REGELSON, W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food and Chemical Toxicology*, v. 33, p. 1061-1080, 1995.

NONES, J. e NONES, J. Flavonóides no cérebro: Afinal, o que eles fazem por lá? **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 29, Ed. 134, Art. 908, 2010.

FREITAS, J. V.; PITANGA, B. P. S.; SOUZA, C. S.; SILVA, A. R.; EL-BACHÁ, R. S.; BARBOSA, P. R.; COSTA, S. L. O flavonóide pendulitina, extraído do *Croton betulaster*, inibe o crescimento, induz modificações fenotípicas em células de glioblastoma multiforme humano. In: XIX simpósio de plantas medicinais do Brasil, v. XIX, 2006.

FREITAS, S. R. V. B.; SOUZA, C. S.; CARVALHO, G. S.; AZEVEDO, C. O.; MEYER, R.; BARBOSA, P. R.; TARDY, M.; EL-BACHA, R. S.; COSTA, M. F. D.; NASCIMENTO, I. L. O.; COSTA, S. L. Flavonoids extracted from *Croton betulaster* induce growth inhibition of GI-15 glioblastoma cells and regulate secretion of the angiogenic cytokine TGF-beta. In: XXXVI Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular/ 10th IUBMB Conference, Salvador. Anais da XXXVI Reunião Anual da Sociedade Brasileira de bioquímica e Biologia Molecular/10th IUBMB Conference, v. 1, 2007.

GUPTA, R.; SINGH, M.; SHARMA, A. Neuroprotective effect of antioxidants on ischaemia and reperfusion-induced cerebral injury. *Pharmacol Res*, v. 48, p. 209-15, 2003.

HAQUE, A. M.; HASHIMOTO, M.; KATAKURA, M.; TANABE, Y.; HARA, Y.; SHIDO, O. Long-term administration of green tea catechins improves spatial cognition learning ability in rats. *J Nutr*, v.136, p.1043-1047, 2006.

HEO, H. J.; LEE, C. Y. Protective effects of quercetin and vitamina C against oxidative stress-induced neurodegeneration. *J Agric Food Chem*, v.52, p. 7514-7, 2004.

HERTOG, M. G. Epidemiological evidence on potential health properties of flavonóides. The proceedings of the nutrition society, v. 55, p. 385-397, 1996.

HOSTETTMAN, K; MARSTON, A. J.; WOLFENDER, L.; MAILLARD, M. Screening for flavonóides and related compounds in sequent isolation of bioactive compounds. *Akademiai*, p. 35-52, 1995.

HVSTEEN, B. H. The biochemistry and medical significance of the flavonóides. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 96, p. 67-202, 2002.

KURIYAMA, S.; HOZAWA, A.; OHMORI, K.; SHIMAZU, T.; MATSUI, T.; EBIHARA, S; AWATA, S.; NAGATOMI, R.; ARAI, H.; TSUJI, I. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project. *Am J Clin Nutr*, v.83, p.355-361, 2006.

LOPES, R. M.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; PINTO, A. S. Flavonóides, farmacologia de flavonóides no controle hiperlipidêmico em animais experimentais. *Revista biotecnologia ciência e desenvolvimento* (On line). Disponível na internet via correio eletrônico: <http://www.cib.org.br>, Brasil, p. 18-22, 2003.

MARTÍNEZ-FORES, S. *Nutr. Hosp.* v. 17, p.271-278, 2002.

MERCER, L. D.; KELLY, B. L.; HORNE, M. K.; BEART, P. M. Dietary polyphenols protect dopamine neurons from oxidative insults and apoptosis: investigations in primary rat mesencephalic cultures. *Biochem Pharmacol.*, v. 69, p. 339-45, 2005.

OBREGON, D. F.; REZAI-ZADEH, K.; BAI, Y.; SUN, N.; HOU, H.; EHRHART, J.; ZENG, J.; MORI, T.; ARENDASH, G. W.; SHYTLE, D.; TOWN, T.; TAN, J. ADAM10 activation is required for green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate-induced α -secretase cleavage of amyloid precursor protein. *J Biol Chem*, v. 281, p. 16419-16427, 2006.

PENG, H. W.; CHENG, F. C.; HUANG, Y. T.; CHEN, C. F.; TSAI, T. H. Determination of naringenin and its glucuronide conjugate in rat plasma and brain tissue by high-performance

NONES, J. e NONES, J. Flavonóides no cérebro: Afinal, o que eles fazem por lá? **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 29, Ed. 134, Art. 908, 2010.

liquid chromatography. Journal of chromatography B, Biomedical Sciences and Applications, v. 714, p. 369-374, 1998.

PIETTA, G. Flavonoids as antioxidants. J Nat Prod, v. 63, p. 1035-42, 2000.

RAVEN, P. H.; EVERT, R. F.; EICHORN, S. E. Biologia vegetal, 6ª edição, Guanabara-Koogan, p. 34-53, 2001.

REITER, R. J. Oxidative processes and oxidative defense mechanism in the aging brain. FASEB J, v. 9, p. 526-33, 1995.

RICHTER, M.; EBERMANN, R.; MARIAN, B. Quercetin-induced apoptosis in colorectal tumor cells: possible role of EGF receptor signaling. Nutrition and Cancer – An International Journal, v. 34, p. 88-99, 1999.

SAGARA, Y.; VANHNASY, J.; MAHER, P. Induction of PC12 cell differentiation by flavonoids is dependent upon extracellular signal-regulated kinase activation. J Neurochem., v. 90, p. 1144-55, 2004.

SHUTENKO, Z.; HENRY, Y.; PINARD, E.; SEYLAZ, J.; POTIER, P.; BERTHET, F.; GIRARD, P.; SERCOMBE, R. Influence of the antioxidant quercetin in vivo on the level of nitric oxide determined by electron paramagnetic resonance in rat brain during global ischemia and reperfusion. Biochemical Pharmacology, v. 57p. 199-208. 1999.

SILVA, A. R.; HUGHES, J. B.; BARRETO, R. A.; SOUZA, J. S.; COSTA, M. F. D.; EL-BACHÁ, R. S.; VELOSO, E.; TARDY, M.; FREIRE, S. M.; COSTA, S. I. The flavonoid rutin, extracted from *Dimorphandra mollis*, inhibites proliferation and stimulates differentiation of GL-15 human glioblastoma cells. In: XVII Simpósio de plantas medicinais do Brasil, Cuiabá-MT. Anais do XVII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 2002.

SILVA, A. R.; SILVA, V. D. A.; FREITAS, S. R. V. B.; SOUZA, J. S.; SOUZA, C. S.; HUGHES, J. B.; BARRETO, R. A.; EL-BACHA, R. S.; BARBOSA, P. R.; ROQUE, N. F.; COSTA, S. L. Effect of four flavonoid compounds isolated from *Cróton betulaster* on viability and proliferation of glioblastoma cells. In: XXXIII reunião anual da sociedade brasileira de bioquímica e biologia molecular, Caxambu. Resumos da XXXIII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular, 2004.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. Farmacognosia: da planta ao medicamento. Editora UFSC e editora UFRGS, 6ª Edição. 2007

SUGANUMA, M.; OKABE, S.; ONIYAMA, M.; TADA, Y.; ITO, H.; FUJIKI, H. Wide distribution of [3h](-)-Epigallocatechin gallate, a cancer preventive tea polyphenol, in mouse tissue. Carcinogenesis, v. 19, p. 1771-1776.

TSAI, T-H; CHEN, Y. F. Determination of unbound hesperetin in rat blood and brain by microdialysis coupled to the mitomycin C induced DNA damage. Toxicol Letters, v. 151, 2000.

VAN DER WATT, E.; PRETORIUS, J. C. Purification and identification of active antibacterial components in *Corpobrotus edulis* L. Journal of Ethnopharmacology, v. 76, p. 87-91, 2001.

VIOLA, H.; MARDER, M.; WASOWSKI, C.; GIORGI, O.; PALADINI, A. C.; MEDINA, J. H. 6,3'-dibromoflavone and 6-nitro-3'-bromoflavone: new additions to the 6,3'-disubstituted flavone family of high-affinity ligands of the brain benzodiazepine binding site with agonistic properties. Biochem Biophys Res Commun., v. 273, p. 694-8, 2000.

NONES, J. e NONES, J. Flavonóides no cérebro: Afinal, o que eles fazem por lá? **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 29, Ed. 134, Art. 908, 2010.

XIAO, G. H.; JEFFERS, M.; BELLACOSA, A.; MITSUUCHI, Y.; VANDE WOUDE, G. F.; TESTA, J. R. Anti-apoptotic signaling by hepatocyte growth factor/Met via the fosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mitogen-activated protein kinase pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 98, p. 247-252, 2001.

YOKOZAWA, T.; DONG, E.; LIU, Z. W.; SHIMIZU, M. Antioxidant activity of flavones and flavonols in vitro. *Phytotherapy research*, v. 11, p. 446-450, 1997.

YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. Flavonóides antioxidantes de plantas medicinais e alimentos: importância e perspectivas terapêuticas. In: *Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna*. Argos, p. 321-331, 2001.

WANG, C. N.; CHI, C. W.; LIN, Y. L.; CHEN, C. F.; SHIAO, Y. J. The neuroprotective effects of phytoestrogens on amyloid beta protein-induced toxicity are mediated by abrogating the activation of caspase cascade in rat cortical neurons. *J Biol Chem.*, v. 276, p. 5287-95, 2001.

WANG, Y.; WANG, L.; WU, J.; CAI, J. The in vivo synaptic plasticity mechanism of EGb 761-induced enhancement of spatial learning and memory in aged rats. *Br J Pharmacol*, v.148, p.147-153, 2006.

WEINREB, O.; MANDEL, S.; AMIT, T.; YODIM, M. B. H. Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Nutr Biochem*, v. 15, p. 506-516, 2004.

WOOD, J. E.; MUNRO, M. H. G.; BLUNT, J. W.; PERRY, N. B.; WALKER, J. R. L.; WARD, J. M. Biologically active compounds from *ozothammus leptophyllus*. *New Zeland Journal of Botany*, v. 37, p. 719-726, 1999.