



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI  
CAMPUS SENADOR HELVÍDIO NUNES DE BARROS – CSHNB  
CURSO: LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



LAÍS RODRIGUES DA SILVA

**FLAVONÓIDES: ASPECTOS QUÍMICOS, PRINCIPAIS AÇÕES MEDICINAIS E  
POTENCIAL TÓXICO**

PICOS – PI

2014

LAÍS RODRIGUES DA SILVA

**FLAVONÓIDES: ASPECTOS QUÍMICOS, PRINCIPAIS AÇÕES MEDICINAIS E  
POTENCIAL TÓXICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito parcial para obtenção do Grau de Graduado em Licenciatura em Ciências Biológicas.

Orientadora: Dra. Ana Paula Peron

PICOS - PI

2014

Eu, **Lais Rodrigues da Silva**, abaixo identificado(a) como autor(a), autorizo a biblioteca da Universidade Federal do Piauí a divulgar, gratuitamente, sem ressarcimento de direitos autorais, o texto integral da publicação abaixo discriminada, de minha autoria; em seu site, em formato PDF, para fins de leitura e/ou impressão, a partir da data de hoje.

Picos-PI, 24 de junho de 2014.

  
Assinatura

**FICHA CATALOGRÁFICA**  
**Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí**  
**Biblioteca José Albano de Macêdo**

**S586f** Silva, Lais Rodrigues da.  
Flavonóides: aspectos químicos, principais ações  
medicinais e potencial tóxico / Lais Rodrigues da Silva. –  
2013.  
CD-ROM : il; 4 ¾ pol. (21 p.)  
  
Monografia(Licenciatura em Ciências Biológicas) –  
Universidade Federal do Piauí. Picos-PI, 2013.  
Orientador(A): Profa. Dra. Ana Paula Peron  
  
1.Compostos Flavonóides. 2.Fórmulas Naturais. 3.  
Toxicidade. I. Título.

**CDD 615.954**

LAÍS RODRIGUES DA SILVA

**FLAVONÓIDES: ASPECTOS QUÍMICOS, PRINCIPAIS AÇÕES MEDICINAIS E  
POTENCIAL TÓXICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, como requisito parcial para obtenção do Grau de Graduado em Licenciatura em Ciências Biológicas.

Orientadora: Dra. Ana Paula Peron

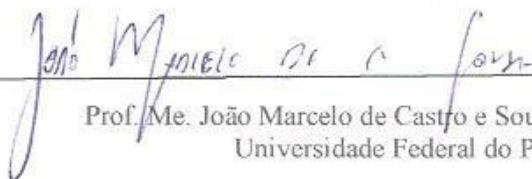
Aprovado em 12/03/2014

**BANCA EXAMINADORA:**



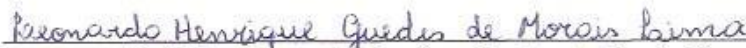
---

Prof.(a). Dra. Ana Paula Peron (Orientadora)  
Universidade Federal do Piauí



---

Prof. Me. João Marcelo de Castro e Sousa (Examinador)  
Universidade Federal do Piauí



---

Prof. Me. Leonardo Henrique Guedes de Moraes Lima (Examinador)  
Universidade Federal do Piauí

PICOS – PI

2014

À Deus pela sublime presença em minha vida, força diretora de minha consciência, que me ensina o amor e a linguagem silenciosa da vida, a fim de espriar a luz ao próximo, dando-me assim o sentido da verdadeira felicidade.

À minha mãe Edinaura, grande batalhadora. Com sua ajuda cheguei até aqui.

**DEDICO**

## AGRADECIMENTOS

A Deus pela realização deste sonho, pela oportunidade, inteligência, sabedoria e discernimento dadas a mim.

A minha mãe Edinaura, de quem muito me orgulho. Sem ela a concretização deste objetivo não seria possível. Obrigado pelo apoio, compreensão e amor. Com você a meu lado tudo se torna mais fácil de suportar e superar! Amo você!

A minha irmã Thais por me ouvir e aconselhar nos momentos de angústias.

A meu esposo Didiônatas, pelo amor, carinho, companheirismo e pela paciência dedicada a mim em todos estes anos que estamos juntos.

A toda minha família, em especial a minha avó Maria Neusa, que sempre tentou despertar o melhor em mim.

À Profa. Dra. Ana Paula Peron, minha orientadora. Muito obrigada pela oportunidade concedida, e pelo privilégio de ter sido sua orientada (literalmente). Obrigada por sempre me direcionar ao melhor academicamente, por todos os momentos de dedicação, por toda ajuda, confiança, compreensão, pela transmissão de conhecimentos e pela atuação essencial para a conclusão desta etapa.

A todos que contribuíram direta e indiretamente para a realização deste trabalho.

À banca examinadora pelas dicas e sugestões.

“Se enxerguei mais longe foi porque me apoiei em ombros de gigantes”.

Isaac Newton

## RESUMO

Em função do amplo estudo feito com as classes de flavonóides nas últimas décadas e por não haver na literatura científica uma revisão que aborde simultaneamente o mecanismo de ação medicinal de forma ampla e a toxicidade destes polifenólicos, este estudo teve por objetivo realizar um levantamento bibliográfico, de forma extensa, porém objetiva, sobre as principais ações terapêuticas e sobre a toxicidade das classes flavonólicas. A partir desta revisão da literatura, verificou-se, em ensaios pré-clínicos com animais, que estes compostos têm o potencial de modificar a biossíntese de eicosanoides (resposta anti-prostanoide e anti-inflamatória); de proteger o colesterol-LDL da oxidação (inibindo formação de placa aterosclerótica); de prevenir a agregação plaquetária tendo efeitos antitrombóticos; de promover o efeito anti-hipertensivo e anti-iscêmico; 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 à 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 tireoide e inibe a ação de citocromos P450 causando alterações drásticas no funcionamento do fígado de roedores. Diante do exposto, pode-se verificar que os flavonóides têm 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 que servem de base para o estabelecimento de doses seguras e eficazes de utilização dos flavonóides para a população.

**PALAVRAS-CHAVE:** Compostos flavonólicos. Fármacos naturais. Ações medicinais. Toxicidade.



## ABSTRACT

Due to the extensive study of the class of flavonoids in recent decades, there is no scientific literature review that addresses both the mechanisms of action of medicinal broadly and toxicity of this polyphenolic, this study aimed to conduct a literature review of but objective extensively on major therapeutic actions and on the toxicity of flavonoids class. From this literature review, it was found in preclinical animal studies that these compounds have the potential to modify the biosynthesis of eicosanoids; to protect LDL cholesterol from oxidation; prevent platelet aggregation with antithrombotic effects; to promote the antihypertensive and anti-ischemic effect; to regenerate primary antioxidants like vitamin C in the body; no promotion to have some effect on carcinogenesis types of cancer; to alleviate menopausal symptoms; increase lipolysis; to slow down degenerative process in myelin sheaths; increase insulin secretion; increase the expression of genes responsible for the production of synaptic proteins; to stimulate lymphocytes B to produce antibodies and have leishmanicidal activity. As the toxicity of flavonoids, studies show that high doses and chronic use, these compounds trigger allergic reactions in humans, to modify the membranes of hepatocytes, causing necrosis and cell death in rats, to cause mutagenicity and clstogenicity in mouse bone marrow, interfering significantly thyroid function and inhibits the action of cytochrome P450 causing drastic changes in the functioning of the liver of rodents. Thus it can be seen that flavonoids have a wide when run therapeutic capacity taking into account dose and exposure time to the bodies to which they are administered. These considerations are important because the basis for the establishment of safe and effective doses of flavonoids for use of the population.

**KEY-WORDS:** Flavonoids compounds. Natural drugs. Medicinal actions. Toxicity.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2 METODOLOGIA</b> .....	10
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	11
3.1 Flavonóides: origem, estrutura química e classes.....	11
3.2 Mecanismo de ação de flavonóides com potenciais terapêuticos.....	13
3.3 Toxicidade dos flavonóides.....	15
<b>4 CONCLUSÃO</b> .....	18
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	19

## 1 INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais tem sido significativo nos últimos tempos. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que cerca de 80% da população mundial faz uso de plantas na amenização ou cura de doenças (TURINO et al., 2004). 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 aumento de trabalhos científicos publicados nesta área em congressos e em periódicos nacionais e internacionais.

Os flavonóides são considerados um dos maiores grupos de metabólitos secundários das plantas. São amplamente encontrados em frutos, folhas e flores, e em alimentos processados como em chás e vinhos. Suas principais classes são as antocianinas, tendo como principais representantes acianidina, delphinidina e a peomidina; as flavanas, sendo seus representantes mais expressivos as catequinas, as epicatequinas, o luteoforol, as proceanidinas e as theaflavinas; as flavonas, sendo a hesperidina e a naringerina seus principais representantes; os flavonóis, representados pelas quercetinas, rutinas, micertinas e os camferóis; e os isoflavonóides, que em alguns casos são chamados de isoflavonas, representados principalmente pela daidzeína e genisteína (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 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.

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 o mecanismo de ação medicinal e a toxicidade destes 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.

## 2 METODOLOGIA

Para a construção deste trabalho foram feitas pesquisas durante o período de 12/2012 a 03/2014, muitos artigos foram lidos, inclusive os da década de 80 e 90, todavia, optou-se por colocar apenas as citações bibliográficas de 37 artigos atuais como as do ano de 2006 a 2014, 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.

Na elaboração de 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, Higwire e Google acadêmico. As informações, disponibilizadas em Inglês ou Português, foram coletadas usando as seguintes palavras-chave: Plantas medicinais, Flavonóides, Ações medicinais, Toxicidade, Flavonoids compounds, Natural drugs, Medicinal actions, Toxicity.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

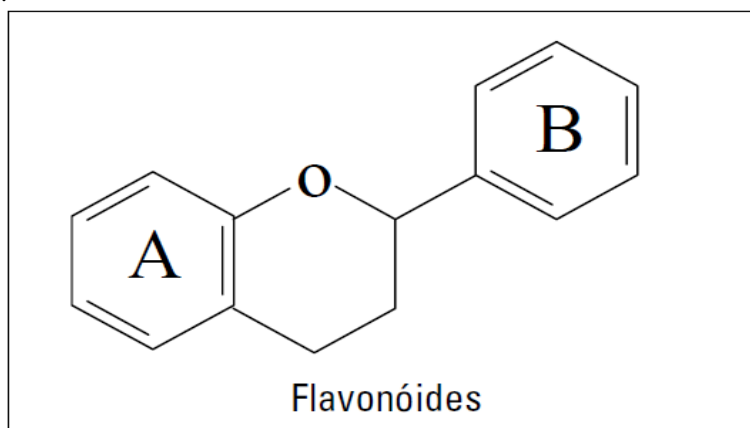
#### 3.1 Flavonóides: origem, estrutura química e classes

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 são considerados compostos relativamente estáveis por resistirem à oxidação, altas temperaturas e moderadas variações de acidez. Podem ocorrer como agliconas, glicosídeos ou fazerem parte de outros compostos químicos, como as flavolignanas (KUMAR; PANDEY, 2013).

Estes polifenólicos são biossintetizados pela via do ácido chiquímico, um importante intermediário na biossíntese de substâncias aromáticas em plantas e que tem por função originar o ácido cinâmico e seus derivados, como os ácidos caféico, 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 (SILVA, 2011).

A estrutura química básica para a grande maioria dos flavonóides, conhecida como *flavilium*, consiste de 15 carbonos distribuídos em dois anéis aromáticos, os benzenos, interligados a uma estrutura heterocíclica central, o pirano (Figura 1).

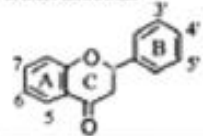
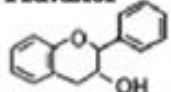
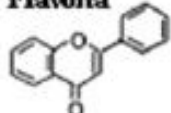
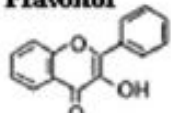
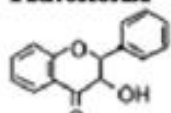
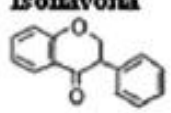
**Figura 1** – Estrutura básica dos flavonóides. As estruturas cíclicas laterais (A e B) são os benzenos e a estrutura cíclica central é o pirano.



Fonte: Volp et al, 2008.

Como demonstrado na Figura 1, o primeiro benzeno é condensado com o sexto carbono do pirano, que na posição 2 carrega um grupo fenila (DORNAS et al., 2007). 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, hidrogenação, malonilações e sulfatações, modificações estas que formam as diferentes classes de flavonóides (Figura 2).

**Figura 2** - Estrutura química de alguns flavonóides de ocorrência natural em plantas.

Fórmula estrutural	Flavonóides	substituições				
		5	6	7	3'	4'
<b>Flavanona</b> 	<b>Eriodictiol</b> <b>Hesperitina</b> <b>Naringenina</b>	OH	H	OH	OH	OH
<b>Flavanol</b> 	<b>Catequina</b> <b>Gallocatequina</b>	OH	H	OH	OH	OH
<b>Flavona</b> 	<b>Apigenina</b> <b>Crisina</b> <b>Luteolina</b>	OH	H	OH	H	OH
<b>Flavonol</b> 	<b>Kamferol</b> <b>Miricetina</b> <b>Quercetina</b>	OH	H	OH	H	OH
<b>Flavononol</b> 	<b>Taxifolina</b>	OH	H	OH	OH	OH
<b>Isoflavona</b> 	<b>Daidazina</b> <b>Genistéina</b> <b>Glicitéina</b> <b>Formononetina</b>	H	H	OH	H	OH
		OH	H	OH	H	OH
		OH	OMe	OH	H	OH
		H	H	OH	H	OMe

Fonte: Machado et al, 2008.

As principais classes dos flavonóides são as antocianinas, encontradas predominantemente em frutas e flores e tendo como principais representantes acianidina, delphinidina e a peomidina; as flavanas encontradas em frutas, chás, lúpulo, nozes e água de coco, sendo seus principais representantes 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, 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).

### **3.2 Mecanismo de ação de flavonóides com potenciais terapêuticos**

Além das atividades desempenhadas nas plantas, como a pigmentação de frutos e flores e a regulação do crescimento vegetal, diversos ensaios *in vivo* e *in vitro* demonstraram ampla variedade de atividades biológicas em relação aos compostos flavonoídicos, com ênfase aos flavonóides e isoflavonóides.

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 pelos pesquisadores para o sistema-teste utilizado.

É importante 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.

Exames laboratoriais e clínicos em organismos-testes demonstram a eficácia dos flavonóides na prevenção de doenças cardiovasculares, cancerígenas, imunológicas, etc. Porém, no momento, a ação destes polifenólicos na proteção das células contra o estresse oxidativo é a mais bem conhecida e estabelecida, embora certos aspectos biofísicos de seu funcionamento ainda não estejam claros.

Dentre os flavonóides com ação medicinal estão os flavonóis, com ênfase as quercetinas e o caempferol. 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- $\alpha$  e IL-1, e a atividade das enzimas da via do ácido araquidônico, tais como fosfolipase A<sub>2</sub>, ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase. Estas ações promovem a agregação de plaquetas e redução à trombose (TODOROVA; TRENDAFILOVA, 2014; QUEIROZ et al., 2014).

Ainda, as quercetinas mostram ter ação vasodilatadora por modificar a biossíntese de eicosanoides 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 de promover efeito anti-hipertensivo e anti-isquêmico (PIRIE et al., 2014; SCHREUDER et al., 2014). A classe de Flavonóis, de maneira geral, também exerce efeito hepatoprotetor ao fígado, protegendo-o contra a falência induzida por isquemia-reperusão (DONG et al., 2013; WANG et al., 2013).

Em relação aos isoflavonóides, estudos demonstraram que estes compostos são grandes doadores de elétrons por apresentarem estruturas químicas conjugadas em anel  $\beta$ , 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 inibindo 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).

O isoflavonóide daidzeína demonstra atuar como protetor e regenerador dos antioxidantes primários do organismo, como o ácido ascórbico (vitamina C), o tocoferol (Vitamina E) e o  $\beta$ -caroteno (Vitamina A) (BREWER et al., 2014; MA et al., 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 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.

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 (RENDEIRO et al., 2013; TARAHOVSKY et al., 2014).

Os flavonóis, as antocianidinas e as isoflavonas também exercem efeitos benéficos no tratamento da diabetes por aumentar a secreção de insulina, diminuindo a apoptose e promovendo a proliferação de células  $\beta$ -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 e colaboradores (2011), em um trabalho, demonstraram que os flavonóides tem a propriedade de estimular os linfócitos B a produzirem anticorpos.

### **3.3 Toxicidade dos flavonoides**

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 sistêmico e celular, dependendo do tempo de utilização e das doses utilizadas.

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., 2013). 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, condições que podem contribuir de forma significativa para o desenvolvimento de câncer (VARANDA, 2006).

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 (DL<sub>50</sub>) de isoflavonas é igual a 2g/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 às 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).

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 têm o potencial de inibir a ação de citocromos P450 promovendo alteração drástica no funcionamento do fígado (SILVA et al., 2013).

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 televisão, 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.

#### **4 CONCLUSÃO**

A realização desse trabalho que incluiu os aspectos químicos dos flavonoides, seu uso terapêutico e seu grau de toxicidade a organismo, contribuirão para o aprofundamento dos conhecimentos sobre os mecanismos de ações desses compostos naturais, assim como obter novas avaliações de suas propriedades farmacológicas. Evidencia-se também a importância e a aplicabilidade de avaliações de toxicidade de flavonóides sobre sistemas biológicos, pois ensaios toxicológicos permitem o emprego de doses seguras dos flavonóides como fármacos.

## REFERÊNCIAS

ASARE, G. A. et al. Genotoxicity, cytotoxicity and toxicological evaluation of whole plant extracts of the medicinal plant *Phyllanthus niruri* (Phyllanthaceae). **Genet Mol**, 11: 100-111. Doi: 10.4238/2012. January. 13.3.

BABU, PV.; LIU, D.; GILBERT, ER. Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids. **J Nutr Biochem**, 24(11):1777-89. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.06.003, 2013 nov.

BREWER, LR. et al. Wheat bran particle size influence on phytochemical extractability and antioxidant properties. **Food Chem**, 152:483-90. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.11.128, 2014 jun 1.

DE QUEIROZ, AC. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of flavonoids PMT1 and PMT2 isolated from *Piper montealegreanum* Yuncker (Piperaceae) in mice. **Nat Prod Res**, 2014 jan 31.

DONG, M. et al. Hepatoprotective effect of the flavonoid fraction isolated from the flower of *Inula britannica* against D-Galactosamine-induced hepatic injury. **Mol Med Rep**, 7(6):1919-23. doi: 10.3892/mmr.2013.1443, 2013 jun.

DORNAS, W. C. et al. Flavonóides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 28, n.3, p. 241- 249, ISSN 1808-4532, 2007.

FRESCURA, VD. et al. 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**, 37(2):23-8, 2013 aug.

GEORGIEV, V.; ANANGA, A.; TSOLOVA, V. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. **Nutrients**, 6(1):391-415. doi: 10.3390/nu6010391, 2014 jan 21.

GIULIANI, C. et al. The flavonoid quercetin inhibits thyroid-restricted genes expression and thyroid function. **Food Chem Toxicol**, 66C:23-29. doi: 10.1016/j.fct.2014.01.016, 2014 jan 18.

HAVSTEEN, BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. **Pharmacol Ther**, 96(2-3):67-202. Review, 2002 nov-dec.

KUMAR, S.; PANDEY, AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. **Scientific World Journal**, 2013:162750. doi: 10.1155/2013/162750. eCollection 2013. Review, 2013 dec 29.

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 - NESPROM, Brasília, 2010.

LOPES, R. M. et al. Farmacologia de flavonóides no controle hiperlipidêmico em animais experimentais. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, 2010.

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

MACHADO, H. et al. Flavonóides e seu potencial terapêutico. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz de Fora, v. 27, n. 1/2, p. 33-39, 2008.

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. et al. Induction of neurite-outgrowth in PC12 cells by alpha-toxin from Clostridium perfringens. **Biochem Biophys Res Commun**, 411(2):241-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.06.103, 2011 jul 29.

PAN, D. et al. LW-214, a newly synthesized flavonoid, induces intrinsic apoptosis pathway by down-regulating Trx-1 in MCF-7 human breast cells. **Biochem Pharmacol**, pii: S0006-2952(13)00763-6. doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.010, 2013 dec 27.

PERICLEOUS, M. et al. Nutrition and pancreatic cancer. **Anticancer Res**, 34(1):9-21, 2014 jan.

PIRIE, AD. et al. Hypolipidaemic effect of crude extract from *Carpobrotus rossii* (pigface) in healthy rats. **Food Chem Toxicol**, pii: S0278-6915(14)00048-9. doi: 10.1016/j.fct.2014.01.034, 2014 jan 27.

PORTO, LC. et al. Evaluation of acute and subacute toxicity and mutagenic activity of the aqueous extract of pecan shells [*Carya illinoensis* (Wangenh.) K. Koch]. **Food Chem Toxicol**, 59:579-85. doi: 10.1016/j.fct.2013.06.048, 2013 sep.

RENDEIRO, C. et al. A role for hippocampal PSA-NCAM and NMDA-NR2B receptor function in flavonoid-induced spatial memory improvements in young rats. **Neuropharmacology**, 79C: 335-344. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.12.003, 2013 dec 11.

RIBEIRO, J. N. et al. Avaliação dos parâmetros sanguíneos de hepatotoxicidade em coelhos normais submetidos a tratamentos com antocianina e antocianina + naringenina. **RBAC**, vol. 38(1): 23-27, 2006.

SILVA, G. et al. In vitro action of flavonoids in the canine malignant histiocytic cell line DH82. **Molecules**, 18(12):15448-63. doi: 10.3390/molecules181215448, 2013 dec 12.

SILVA, P. E. S. **Atividade antimicrobiana de *Derris 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, TH. et al. Effect of black tea consumption on brachial artery flow-mediated dilation and ischaemia-reperfusion in humans. **Appl Physiol Nutr Metab**, 39(2):145-51. doi: 10.1139/apnm-2012-0450, 2014 feb.

TARAHOVSKY, YS. et al. Flavonoid-membrane interactions: Involvement of flavonoid-metal complexes in raft signaling. **Biochim Biophys Acta**, pii: S0005-2736(14)00029-7. doi: 10.1016/j.bbamem.2014.01.021, 2014 jan 26.

TODOROVA, M.; TRENDAFILOVA, A. Sideritis scardica Griseb., an endemic species of Balkan peninsula: Traditional uses, cultivation, chemical composition, biological activity. **J Ethnopharmacol**, pii: S0378-8741(14)00069-5. doi: 10.1016/j.jep.2014.01.022. Review, 2014 jan 30.

TORREZAN, R. et al. [Treatment with isoflavones replaces estradiol effect on the tissue fat accumulation from ovariectomized rats]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, 52(9):1489-96, 2008 dec.

TURINO, F.; BELO, M. G.; SILVA, A. G. Uma Visão Diagnóstica da Fitoterapia na Pastoral da Saúde. **Natureza online**, 2(1): 15–21. [online] <http://www.naturezaonline.com.br>, Publicado pela I Escola Superior São Francisco de Assis (ESFA), Rua Bernardino Monteiro 700, Santa Teresa, ES, 29650-000. [arygomes@esfa.com.br](mailto:arygomes@esfa.com.br), 2004.

VARANDA, E. A. Atividade mutagênica de plantas medicinais. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**,v. 27, n.1, p.1-7, ISSN 1808-4532, 2006.

VERMA, M. et al. Pharmacological evaluation of hyperin for antihyperglycemic activity and effect on lipid profile in diabetic rats. **Indian J Exp Biol**, 51(1): 65-72, 2013 jan.

VOLP, A. C.P. et al. Flavonóides antocianinas: características e propriedades na nutrição e saúde. **Ver Bras Nutr Clin**, 23(2):141-9, 2008.

WANG, AH. et al. [Research on chemical fingerprint chromatograms of Sinopodophyllum hexandrum]. **Zhongguo Zhong Yao Za Zhi**, 38(20):3528-33. Chinese, 2013 oct.

XU, SL. et al. 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**, 99(4):292-9. doi: 10.1002/bdrc.21054, 2013 dec.

YANG, GM. et al. Antitumor effects of two extracts from Oxytropis falcata on hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. **Chin J Nat Med**, 11(5):519-24. doi: 10.1016/S1875-5364(13)60094-1, 2013 sep.

YAN, XT. et al. Identification and biological evaluation of flavonoids from the fruits of Prunus mume. **Bioorg Med Chem Lett**, pii: S0960-894X (14)00047-X. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.01.028, 2014 jan 20.