

FLAVONÓIDE QUERCETINA: ASPECTOS GERAIS E AÇÕES BIOLÓGICAS

Estela Beatriz BEHLING*
Milena Cristina SENDÃO*
Heloisa Della Coletta FRANCESCATO
Lusânia Maria Greggi ANTUNES***
Maria de Lourdes Pires BIANCHI**

■ **RESUMO:** Os flavonóides são uma classe de compostos naturais de considerável interesse científico e terapêutico. Eles são um grupo de substâncias naturais com estrutura fenólica variável. A quercetina (3,5,7,3'-4'-pentahidroxi flavona) é o principal flavonóide presente na dieta humana. Várias propriedades terapêuticas dos flavonóides, principalmente da quercetina, têm sido estudadas nas últimas décadas, destacando-se o potencial antioxidante, anticarcinogênico e seus efeitos protetores aos sistemas renal, cardiovascular e hepático. O objetivo desta revisão é esclarecer alguns aspectos referentes aos flavonóides, em especial sobre a quercetina, e destacar suas fontes dietéticas, consumo alimentar, metabolismo, biodisponibilidade e efeitos benéficos à saúde.

■ **PALAVRAS-CHAVE:** Flavonóides; quercetina; antioxidantes.

Introdução

1. Flavonóides

Os flavonóides são uma classe de compostos fenólicos que diferem entre si pela sua estrutura química e características particulares. Frutas, vegetais, grãos, flores, chá e vinho são exemplos de fontes destes compostos⁴². A quercetina (3,5,7,3'-4'-pentahidroxi flavona) é o principal flavonóide presente na dieta humana e o seu consumo diário estimado, varia entre 50 e 500 mg¹².

1.1 Estrutura química

O termo flavonóide é um nome coletivo dado aos pigmentos de plantas derivados da benzo-g-pirona¹⁹. Consistem de um esqueleto de difenil propano (C₆C₃C₆) com dois anéis benzênicos (A e B) ligados a um anel pirano (C) (Figura 1).

Os flavonóides podem ocorrer como agliconas, glicosídeos ou como parte de outras estruturas que contenham flavonóides, como as flavolignan, porém frequentemente ocorrem como glicosídeos. Eles podem ser subdivididos em 13 classes, com mais de 5000 compostos descritos até 1990. As subclasses dos flavonóides são: calconas, dihidrocalconas, auronas, flavonas (apegenina, luteolina, diosmetina), flavonóis (quercetina, miracetina, kaempferol), dihidroflavonol, flavanonas (naringina, hesperidina), flavanol, flavandioli, antocianidina, isoflavonóides (genisteína, daizdeína), bioflavonóides e proantocianinas⁴.

1.2 Fontes alimentares e consumo

Os flavonóides são importantes componentes da dieta humana embora, geralmente, sejam considerados não nutrientes, ou seja, substâncias sem valor nutritivo⁴⁵. São consumidos diariamente na dieta humana, porém, uma quantificação mais exata do total de flavonóides ingeridos torna-se difícil devido à falta de tabelas com dados sobre sua distribuição nos alimentos²⁴. O consumo total estimado varia entre 26 mg e 1 g/dia^{22,49}, de acordo com o consumo

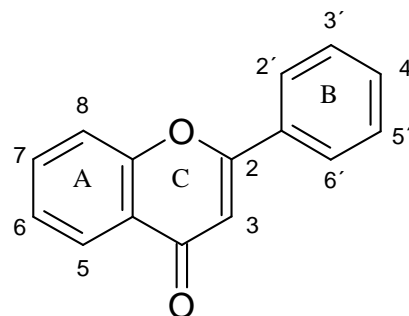


FIGURA 1 - Estrutura básica dos flavonóides. A quercetina possui substituintes -OH nas posições 3, 5, 7, 3', 4'.

*Departamento de Alimentos e Nutrição-Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - 14801-902 - Araraquara - SP - Brasil.

**Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo - 14090-903-Ribeirão Preto-SP- Brasil.

***Departamento de Ciências Biológicas - Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro - Universidade Federal de Uberaba - 38015-050-Uberaba-MG-Brasil.

de fontes específicas como vinho tinto, chá preto, cerveja, frutas (maçã, uva, morango), vegetais (cebola, couve, vagem, brócolis), grãos, nozes, sementes e especiarias. A quercetina, o mais abundante flavonóide presente na dieta humana, representa cerca de 95% do total dos flavonóides ingeridos⁴². A cebola, maçã e brócolis são as fontes majoritárias da quercetina⁴².

O teor de flavonóides em alimentos consumidos diariamente é: 44 mg em cereais, 79 mg em batatas, 45 mg em grãos e nozes e 162 mg em vegetais e ervas. A maior parte dos flavonóides consumidos provêm do cacau, cola, café, chá preto, cerveja e vinho, aproximadamente 420 mg/dia, com um adicional de 290 mg/dia provenientes de frutas e sucos⁴⁴.

Hertog et al.²¹ encontraram altas concentrações de quercetina em cebola (284-486 mg/kg), couve (100 mg/kg), vagem (32-45 mg/kg), brócolis (30 mg/kg), repolho (14 mg/kg) e tomate (8mg/kg). Entre as frutas estudadas, a concentração média de quercetina encontrada foi de 15 mg/kg, sendo que na maçã esta foi maior, entre 21 e 72 mg/kg. Em bebidas, como a cerveja, café, achocolatado e vinho branco, o teor foi de aproximadamente 1 mg/l. Já, para o vinho tinto, o teor observado foi de 4-16 mg/l, suco de limão, 7 mg/l, suco de tomate, 3 mg/l e nos demais sucos, 5 mg/l. O chá preto é a bebida que apresenta maior concentração de quercetina, em torno de 10-25 mg/l.

1.3 Metabolismo e biodisponibilidade

O flavonóide quercetina é um antioxidante geralmente encontrado nos alimentos na forma glicosilada, às vezes, como β -glicosidase. A natureza da glicosilação é conhecida por influenciar a eficiência de sua absorção⁸. Embora a quercetina-3-rutinosídeo seja uma forma importante da quercetina encontrada nos alimentos, a sua biodisponibilidade é de apenas 20% da quercetina-4'-glicosídeo. A quercetina-3-rutinosídeo pode ser transformada em quercetina-3-glicosídeo pela quebra da molécula de ramnose. A quercetina-3-glicosídeo e -4'-glicosídeo apresentam alta biodisponibilidade. Seu pico de concentração plasmática é de $5,0 \pm 1 \mu\text{mol/L}$ e da quercetina-4'-glicosídeo, $4,5 \pm 0,7 \mu\text{mol/L}$. O pico de concentração plasmática encontrado para a quercetina-3-glicosídeo foi 37 ± 12 min após sua ingestão, e 27 ± 5 min após a ingestão da quercetina-4'-glicosídeo. A meia vida plasmática da quercetina-3-glicosídeo é de $18,5 \pm 0,8$ h, enquanto que a da quercetina-4'-glicosídeo é de $17,7 \pm 0,9$ h. A quercetina glicosilada é mais rapidamente absorvida pelos humanos, independentemente da posição da glicose. A conversão da quercetina rutinosídeo em glicosídeo é uma estratégia importante para aumentar a sua biodisponibilidade nos alimentos⁴³.

O consumo de alimentos ricos em polifenóis, incluindo os flavonóides, sua biodisponibilidade e os fatores interferentes vêm sendo amplamente estudados. A absorção intestinal e o metabolismo da quercetina e de outros flavonóides não estão totalmente elucidados até o momento.

Dessa forma, os eventos do trato intestinal requerem esclarecimentos para a melhor compreensão dos efeitos potenciais da quercetina proveniente dos alimentos. O estudo da absorção e do metabolismo intestinal da quercetina glicosilada é importante na avaliação da sua função fisiológica. A forma glicosilada intacta dos flavonóides é dificilmente absorvida no intestino delgado devido ao favorecimento da hidrofobicidade. Acredita-se que a forma glicosilada dos flavonóides passa direto pelo intestino delgado sendo hidrolizada pelas enterobactérias liberando a aglicona correspondente, no ceco e cólon. Os flavonóides que não glicosilados podem ser absorvidos mais facilmente pelas células epiteliais do intestino grosso devido a sua lipofobicidade que facilita a passagem pela camada fosfolipídica da membrana celular. Assim, estes compostos entram na circulação e são submetidos a *o*-metilação, glucoronidação e/ou sulfatação no fígado. Uma parte substancial desse metabólito pode então ser excretado na bile e retornar ao lúmen intestinal sendo novamente hidrolizado e reabsorvido pelas células intestinais, e excretado nas fezes⁴¹.

Muitos estudos relatam que os flavonóides na sua forma livre ou glicosilada são absorvidos no trato gastrointestinal e metabolizados em glucoronidato ou sulfato conjugado. Esses metabólitos circulam no sangue sendo excretados na bile e urina. A quercetina é completamente convertida em conjugados metilados no plasma, após sua administração, tanto em ratos quanto em seres humanos^{37,48}.

A quercetina é absorvida na microflora intestinal e excretada na bile e urina como glucoronidato e sulfato conjugado em até 48 h. Posteriormente, é degradada pelas bactérias intestinais em ácido fenólico, ácido 3-hidroxifenilacético e ácido 3,4-dihidroxifenilacético dentro do anel B.

Os seres humanos absorvem quantidades apreciáveis de quercetina. Em pacientes ileostomizados voluntários, Hollman et al.²³ demonstraram que a quercetina glicosilada presente em cebolas foi mais absorvida do que a sua forma aglicona. Os autores sugerem que o transportador da glicose era o responsável pela eficiência do transporte da quercetina glicosilada pelas células epiteliais intestinais.

A absorção dos flavonóides pelos seres humanos é controversa. Crespy et al.⁹, em um estudo de perfusão *in situ* no intestino delgado de ratos, demonstraram que a rutina foi menos absorvida do que a quercetina aglicona. A rutina é preferivelmente digerida no intestino grosso pela microflora intestinal, e não no intestino delgado.

Em seres humanos, após a ingestão periódica de quercetina glicosilada proveniente de cebolas, os metabólitos conjugados acumularam-se no plasma^{38,40}. O nível plasmático máximo de quercetina foi observado 8 h após a administração da aglicona⁵¹.

A absorção da quercetina depende da solubilidade do veículo usado na sua administração, visto ela ser insolúvel em água. Piskula & Terao⁴⁶ observaram que a absorção foi mais rápida quando se utilizava o propilenoglicol como veículo. Neste caso, o nível plasmático máximo observado

foi 30 min após a sua administração.

Ao contrário de outros órgãos extra hepáticos, como intestino e rins, o estômago é muitas vezes ignorado como órgão metabolizador, embora algumas vezes seja reconhecido como local de absorção de diferentes compostos. Em estudo com ratos, a quercetina glicosilada não foi hidrolizada e absorvida no estômago, ao contrário da sua forma aglicona que foi parcialmente absorvida por este tecido. Como a quercetina dos alimentos é mais abundante na forma glicosilada, a sua absorção estomacal é limitada. Entretanto, alguns processos como a fermentação de uvas para a produção do vinho, liberam a forma aglicona e glicosilada podendo resultar em uma absorção mais eficiente da quercetina no estômago⁸.

1.4 Mecanismo antioxidante

Os flavonóides são antioxidantes efetivos devido à suas propriedades seqüestrantes de radicais livres e por quelar íons metálicos²⁹, protegendo assim os tecidos dos radicais livres e da peroxidação lipídica. A propriedade antioxidante é direcionada sobre o radical hidroxil ($\bullet\text{OH}$) e o ânion superóxido ($\text{O}_2\text{-}\bullet$), que são espécies altamente reativas envolvidas na iniciação da peroxidação lipídica. Além destes efeitos importantes, os flavonóides têm propriedades estabilizadoras de membrana, podendo afetar alguns processos do metabolismo intermediário¹⁷. Particularmente, a quercetina seqüestra radicais de oxigênio como ($\bullet\text{OH}$ e $\text{O}_2\text{-}\bullet$), inibe a xantina oxidase e a peroxidação lipídica. O radical hidroxil e o ânion superóxido estão envolvidos no dano tecidual por iniciarem a peroxidação lipídica e desrupção da matriz intersticial²⁷. A quercetina é conhecida também por suas propriedades quelante e estabilizadora do ferro⁵³.

Muitos mecanismos antioxidantes têm sido propostos para os flavonóides. Tais mecanismos incluem: a) opressão da formação de espécies reativas do oxigênio pela inibição do sistema enzimático responsável pela geração de radicais livres (ciclooxigenase, lipoxigenase ou xantina oxidase); b) quelação de íons metálicos que podem iniciar a produção de radicais hidroxil pela Reação de Fenton ou Harber-Weis; c) seqüestro de radicais livres; d) regulação positiva ou proteção das defesas antioxidantes por induzir a fase II de enzimas como glutathione transferase que aumenta a excreção de espécies oxidadas ou e) indução de enzimas antioxidantes como a metalotioneína que é uma proteína queladora de metais, com propriedades antioxidantes^{39,45}.

A quercetina pode inibir o processo de formação de radicais livres em três etapas diferentes, na iniciação (pela interação com íons superóxido), na formação de radicais hidroxil (por quelar íons de ferro) e na peroxidação lipídica (por reagir com radicais peroxi de lipídeos)¹.

Embora os flavonóides apresentem propriedades antioxidantes importantes na prevenção de doenças, alguns estudos têm demonstrado uma atividade pró-oxidante *in vitro*. Extratos concentrados de plantas ricas em flavonóides como própolis, folhas de chá verde, isoflavonas isoladas da

soja e semente de uva, são amplamente difundidos como nutracêuticos para o tratamento de doenças cardiovasculares, câncer e inflamações crônicas. Assim, relatos de mutagenicidade baseada no dano oxidativo causado pelos flavonóides torna-se de grande interesse²⁰.

Os fenóis, entre eles os flavonóides, podem atuar como pró-oxidantes por quelar ou reduzir metais. O pH dos tecidos biológicos também é um fator que pode influenciar na atividade antioxidante dos fenóis¹¹.

A atividade pró-oxidante dos flavonóides é diretamente proporcional ao número total de grupos hidroxila⁶. No trabalho de Hanasaki et al.¹⁸, uma série de mono e dihidroxiflavonóides demonstraram não possuir atividade pró-oxidante detectável, enquanto que múltiplos grupos hidroxila, especialmente presentes no anel B, aumentaram significativamente a produção de radicais hidroxil no sistema de Fenton. Esse efeito pró-oxidante é responsável pelos efeitos citotóxicos e pró-apoptóticos dos flavonóides isolados de várias ervas medicinais⁵⁶. Essas informações sugerem que o mesmo atributo estrutural que aumenta a capacidade antioxidante pode também exacerbar o estresse oxidativo e os danos funcional e estrutural das moléculas celulares.

Há evidências de que os flavonóides provenientes de fontes alimentares são benéficos à saúde. Entretanto, a relação entre sua bioatividade e suas propriedades antioxidantes requer mais estudos. O fato dos flavonóides poderem atuar como pró-oxidantes e antioxidantes indica que em certas condições e em certos tecidos, eles podem oferecer mais riscos oxidativos do que benefícios antioxidantes. Porém, as alterações metabólicas da estrutura química destes compostos podem atenuar essa reatividade *in vivo*²⁰.

2. Alguns efeitos terapêuticos dos flavonóides e da quercetina

2.1 Câncer

O câncer pode ser considerado uma doença genética causada pela aquisição seqüencial de mutações em genes implicados na proliferação e morte celular. O dano causado ao DNA pode resultar de processos endógenos como erros na duplicação do DNA e instabilidade química em certas bases do DNA ou de interações com agentes exógenos como radiação ionizante e ultravioleta, agentes químicos e biológicos como os vírus³⁶.

O câncer é uma síndrome que envolve em geral, as etapas de iniciação, promoção e progressão. Diversos trabalhos têm visado o estabelecimento da associação entre a ingestão e os níveis séricos de certos nutrientes e o risco de câncer^{15,31,61}. Contudo, é difícil determinar até que ponto o consumo de um único nutriente pode interferir na prevenção do câncer pois, o efeito observado pode resultar da ação ou interação de outros componentes presentes nos alimentos¹³.

O tratamento convencional do câncer baseia-se em cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou a combinação destes procedimentos. Os dois primeiros são recomendados para o tratamento de tumores localizados, enquanto que a quimioterapia é utilizada para as células cancerígenas espalhadas pelo corpo. Os fármacos antineoplásicos não poupam as células normais de sua ação devastadora assim, diversos efeitos tóxicos podem acometer os pacientes que fazem uso destes medicamentos³⁶.

Uma proposta de terapia complementar recomendada para pacientes oncológicos é o uso de antioxidantes. Os antioxidantes podem ser úteis na redução dos efeitos colaterais da quimioterapia e radioterapia por reduzir sua toxicidade. Contudo, há divergências quanto ao seu uso pois, acredita-se que os antioxidantes reduziram a eficiência dos tratamentos radio e quimioterápicos⁵⁷. Há evidências de que os antioxidantes podem ser uma boa escolha na intervenção terapêutica junto à quimioterapia por auxiliar na redução do tamanho do tumor e no aumento da longevidade dos pacientes¹⁴.

Entre os antioxidantes presentes nos vegetais, os mais ativos e majoritários são os compostos fenólicos, tais como os flavonóides. As propriedades benéficas desses compostos podem ser atribuídas à sua capacidade de seqüestrar radicais livres¹¹.

Diferentes flavonóides podem atuar em vários níveis do processo cancerígeno. Se o dano ao DNA causa a mutação dos genes implicados na morte e proliferação celular, que é a causa do câncer, a sua prevenção é possível quando esta mutação é prevenida. Assim, os flavonóides poderiam inibir a carcinogênese química (geração de radicais livres endógenos, radiação ultravioleta e raio-X) e biológica (bactéria *Helicobacter pylori* causadora da úlcera estomacal, e associada ao desenvolvimento de câncer no estômago; e alguns vírus)³⁶.

A atividade antioxidante dos polifenóis é reconhecida e pode ser responsável por vários benefícios à saúde⁵⁹.

As catequinas, por exemplo, ajudam a subverter enfermidades como doença cardíaca, perda de memória e câncer, pela conversão dos compostos gerados pelos radicais livres em compostos inativos de baixa energia. A epigallocatequina gallate (EGCG) previne a promoção do câncer de pele foto induzido⁵.

O resveratrol, um flavonóide presente em altas concentrações no vinho tinto, amendoim e casca de uva, previne o câncer por inibir o crescimento tumoral, a angiogênese tumoral e a invasão celular¹⁰.

A genisteína e a daizdeína, isoflavonóides encontrados na soja, afetam a progressão do câncer por atuarem na apoptose, progressão do ciclo celular, crescimento e diferenciação celular, bem como por seus efeitos antioxidantes. A genisteína afeta a função celular por inibir a 17- β -esteróide óxido redutase (enzima necessária na síntese do estrogênio) e a tirosina específica da proteína quinase. O efeito dos fitoestrógenos nas células de câncer de mama e tumores, em geral, é dose-dependente, sendo o crescimento estimulado em baixas concentrações (0,1-10

$\mu\text{mol/L}$), e inibido em altas (20-100 $\mu\text{mol/L}$)²⁶.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma associação inversa entre o consumo de frutas e verduras, e o risco do desenvolvimento de determinados cânceres. Porém, é improvável que apenas uma substância seja responsável por essa associação. A combinação dos flavonóides genisteína e quercetina produziu uma ação sinérgica contra células do carcinoma ovariano⁵⁰.

A quercetina por regular o ciclo celular, interagir com os locais de ligação do estrogênio tipo II, diminuir a resistência às drogas e induzir a apoptose de células tumorais pode tornar-se um potente composto antitumoral. Adicionalmente, a quercetina inibe a atividade da tirosina quinase^{58,60}.

As etapas de iniciação e promoção do melanoma foram bloqueadas quando a quercetina foi administrada 30 min antes da aplicação do indutor 12-*o*-tetradecanoil forbol-13-acetato (TPA), em ratos. Por bloquear a promoção deste tumor, a quercetina foi considerada como um efetivo agente preventivo. A quercetina também favorece a comunicação "gap" entre as células isoladas estimuladas pelos promotores do tumor. A ação antiproliferativa da quercetina pode resultar da redução química dos receptores do éster de forbol (TPA)¹⁶.

Avila et al.³ reportaram que a quercetina inibiu a proliferação celular da linhagem MDA MB 468 (tumor de mama humano). A quercetina inibiu a atividade da proteína p53 na tradução protéica, resultando no aumento de células bloqueadas nas fases G₂-M do ciclo de crescimento.

Knekt et al.³¹ encontraram uma relação inversa entre o consumo de flavonóides e a incidência de câncer pulmonar, em homens e mulheres acima de 20 anos de idade, sendo que a quercetina representava cerca de 95% do consumo total de flavonóides neste estudo.

2.2 Doenças cardiovasculares

Hertog et al.²² realizaram o primeiro estudo epidemiológico, com 805 homens com faixa etária entre 65 a 84 anos, no qual examinaram a relação entre consumo de flavonóides e risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Observou-se uma relação inversa significativa entre o consumo de flavonóides e a morte por doenças cardiovasculares, e também, uma relação inversa, porém mais fraca, com a incidência de infarto do miocárdio.

Ao contrário de outros estudos, Sesso et al.⁴⁹ não verificaram relação entre o alto consumo de flavonóides e a morte por doença cardiovascular em 38445 mulheres americanas, após excluírem fatores de risco provenientes do estilo de vida e ingestão dietética.

O interesse clínico pela quercetina tem aumentado por causa de seus efeitos em doenças cardiovasculares, observados em populações com uma dieta rica em flavonóides. Estudos epidemiológicos demonstraram uma correlação inversa entre morte por doenças cardiovasculares (DCV) e consumo moderado de bebidas alcoólicas. O aumento sérico da lipoproteína de alta densidade (HDL),

nestes indivíduos, indica que o consumo moderado de bebida alcoólica é o responsável por este efeito protetor. Como exemplo, tem-se os flavonóides do vinho tinto implicados na proteção contra doenças cardiovasculares devido à diminuição da concentração sérica de LDL²² e inibição da agregação plaquetária⁴⁷.

O possível mecanismo pelo qual os flavonóides mantêm a integridade vascular têm conduzido aos estudos sobre o seqüestro de radicais livres, inibição da peroxidação lipídica, atividades da lipogênese, da ciclooxigenase e da fosfolipase A₂. Os flavonóides também inibem a oxidação da LDL, a agregação plaquetária e a atividade da proteína quinase C e promovem vasodilatação¹⁶.

Os flavonóides inibem a oxidação da LDL por quelar íons metálicos divalentes reduzindo assim, a formação de radicais livres produzidos pela reação de Fenton⁷.

Outra ação dos flavonóides está relacionada à formação de ácidos graxos pela ação da fosfolipase A₂, responsável pela hidrólise de fosfolípidos presentes nas membranas celulares, com a liberação do ácido araquidônico. Lee et al.³⁵ relataram a inibição desta enzima pela quercetina. Hope et al. (1983)²⁵ demonstraram também que alguns flavonóides podem inibir a ciclooxigenase e a lipoxigenase, impedindo a formação das prostaglandinas e leucotrienos, e diminuindo com isso os processos inflamatórios.

Knekt et al.³⁰ observaram uma redução de 22% na mortalidade por doença cardiovascular em finlandeses sendo que a quercetina contribuiu com 95% do total de flavonóides ingeridos por esta população.

Knekt et al.³⁰ não notaram associação entre o consumo de quercetina e derrame cerebral em mulheres finlandesas. Em 2002, o mesmo grupo de pesquisadores verificou uma relação inversa entre o consumo de flavonóides e a ocorrência de isquemia cardiovascular, doença cerebrovascular, câncer de pulmão, de próstata e de mama, diabetes tipo 2 e asma. Especificamente, a alta ingestão de quercetina está relacionada com a baixa incidência de doença cardiovascular, câncer de pulmão em homens, de mama em mulheres, risco de desenvolver diabetes tipo 2 e asma³².

Tan et al.⁵⁵ verificaram que a quercetina inibe importantes passos da angiogênese *in vitro*, incluindo a proliferação, migração e formação tubular das células do endotélio, e *in vivo* ela exerce atividade antiangiogênica. Todos esses efeitos são dose-dependentes.

2.3 Função renal

Como compostos naturais presentes abundantemente na nutrição humana, os flavonóides são uma classe de substâncias com potencial atividade nefroprotetora. Estudo *in vitro* demonstrou que a quercetina leva a um aumento significativo da sobrevida celular quando há falência renal induzida, sendo o resultado dose-dependente².

Os flavonóides são agentes com propriedades imunossupressoras e nefroprotetoras também. Em um estudo

experimental com ratos, a administração de quercetina resultou na preservação da integridade histológica renal com diminuição do dano tubular e da inflamação intersticial⁵².

Kuhlmann et al.³³ demonstraram que a quercetina protege as células epiteliais renais da toxicidade da cisplatina, *in vitro*. Este estudo demonstrou as propriedades citoprotetoras da quercetina contra o dano funcional e estrutural causado pela cisplatina. Foi encontrada uma proteção dose-dependente. Os níveis de quercetina entre 50 e 100µM foram os que apresentaram resultados mais eficazes.

Kahraman et al.²⁸ observaram que a administração de quercetina (50 mg/kg) 60 min antes da indução da isquemia/reperfusão renal, em ratos, provocou a diminuição no nível das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, no fator α de necrose tumoral, na atividade da mieloperoxidase e no conteúdo de proteína carbonil. Promoveu ainda, o aumento dos níveis de glutatona e da atividade das enzimas catalase e superóxido dismutase em comparação com o grupo que sofreu a indução, mas não recebeu o tratamento.

2.4 Função hepática

A ingestão oral de quercetina pode proteger o fígado contra a falência induzida por isquemia-reperfusão, pela melhora da capacidade antioxidativa hepática⁵⁴.

Lee et al.³⁴ demonstraram que a quercetina, *in vivo*, exerce ação hepato protetora e antifibrinogênica contra o indutor de injúria, a dimetilnitrosamina (DMN). Neste estudo, a administração oral diária de quercetina (10 mg/kg) durante quatro semanas preveniu a perda de peso corporal e hepático, e inibiu a elevação dos níveis séricos da alanina e aspartato transaminases e da bilirrubina. A quercetina aumentou os níveis de albumina sérica e glutatona hepática, e diminuiu os níveis hepáticos de malondialdeído. Os autores sugerem que a quercetina pode ser utilizada na prevenção do desenvolvimento da fibrose hepática.

Conclusão

Os flavonóides têm recebido muita atenção nos últimos anos devido aos vários efeitos benéficos observados. Por causa do efeito antioxidante, eles tornaram-se importantes compostos dietéticos com promissor potencial terapêutico. Relatos e evidências epidemiológicas sugerem que dietas ricas em flavonóides, como a quercetina, têm efeitos na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares, câncer e insuficiências renal e hepática. Entretanto, pouco se conhece sobre a biodisponibilidade, absorção e metabolismo dos polifenóis em humanos, pois seu estudo é complexo e os dados são escassos. Embora, seja difícil uma recomendação de consumo diário de flavonóides, a ingestão de frutas, vegetais e bebidas ricas nestes é indicada. Porém, pouco se sabe sobre a consequência

da ingestão crônica de altas doses de flavonóides. Para compreender melhor o atual significado dos flavonóides presentes nos alimentos, faz-se necessário investigar não apenas a sua biodisponibilidade, mas também, seu mecanismo de ação, o possível sinergismo com outros constituintes da dieta bem como a sua composição nos alimentos.

BEHLING, E.B.; SENDÃO, M.C.; FRANCESCATO, H.D.C.; ANTUNES, L.M.G.; BIANCHI, M.L.P. Flavonoid quercetin: general aspects and biological actions. **Alim. Nutr.**, Araraquara, v. 15, n. 3, p. 285-292, 2004.

■ **ABSTRACT:** Flavonoids are a class of natural compounds that recently has been the subject of considerable scientific and therapeutic interest. They are a group of natural substance with variable phenolic structure. Quercetin is the main flavonoid present in the human diet. Several therapeutic proprieties of flavonoids, mainly of quercetin, have been studied last decade such as the antioxidant and anticarcinogenic potential and their protective effect to the renal, cardiovascular and hepatic systems. The aim of the review is discuss some matters referents to the flavonoids, in special about quercetin and to expose its dietical sources, intake, metabolism, biodisponibility and beneficial effects to health.

■ **KEYWORDS:** Flavonoids; quercetin; antioxidants.

Referências bibliográficas

1. AFANAS'EV, I.B. et al.. Chelating and free radical scavenging mechanism of inhibitory action of rutin and quercetin in lipid peroxidation. **Biochem. Pharmacol.**, v. 38, p. 1763-1769, 1989.
2. AHLENSTIEL, T. et al. Bioflavonoids attenuate renal proximal tubular cell injury during cold preservation in Euro-Collins and University of Wisconsin solutions. **Kidney Int.**, v. 63, p. 554-563, 2003.
3. AVILA, M.A. et al. Quercetin mediates the down regulation of mutant p53 in the human breast cancer cell line MDA-MB468. **Cancer Res.**, v.54, p. 2424-2428, 1994.
4. BRAVO, L. Polyphenols: Chemistry, Dietary Sources, Metabolism and Nutritional Significance. **Nutr. Rev.**, v. 56, n. 11, p. 317-333, 1998.
5. BROWNSON, D.M. et al. Flavonoid effect relevant to cancer. **J. Nutr.**, v. 132, p. 3482S-3489S, 2002.
6. CAO, G.; SOFIC, E.; PRIOR, R.L. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure-activity relationships. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 22, p. 749-760, 1997.
7. COOK, N.C.; SAMMAN, S. Flavonoids: chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. **J. Nutr. Biochem.**, v. 7, p. 66-76, 1996.
8. CRESPIY, V. et al. Part of quercetin absorbed in the small intestine is conjugated and further secreted in the intestinal lumen. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v. 277, p. 120-126, 1999.
9. CRESPIY, V. et al. Quercetin, but not its glycosides, is absorbed from the rat stomach. **J. Agric. Food Chem.**, Easton, v. 50, p. 618-621, 2002.
10. DE LEDINGHEN, V. et al. Transresveratrol, a grapevine-derived polyphenol, blocks hepatocyte growth factor-induced invasion of hepatocellular carcinoma cells. **Int. J. Oncol.**, v. 19, p. 83-88, 2001.
11. DECKER, E.A. Phenolics: prooxidants or antioxidants? **Nutr. Rev.**, New York, v. 55, p. 396-398, 1997.
12. DESCHNER, E.E. et al. Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol-induced colonic neoplasia. **Carcinogenesis**, London, v. 7, p. 1193-1196, 1991.
13. DOLL, R. Nature and nurture: possibilities for cancer control. **Carcinogenesis**, London, v.17, n.2, p.177-184, 1996.
14. DRISKO, J.A.; CHAPMAN, J.; HUNTER, V.J. The use of antioxidant therapies during chemotherapy. **Gynecol. Oncol.**, New York, v.88, p. 434-439, 2003.
15. FLAGG, E.W.; COATES, R.J.; GREENBERG, R. S. Epidemiologic studies of antioxidants and cancer in humans. **J. Am. Coll. Nutr.**, New York, v.14, n.5, p.419-427, 1995.
16. FORMICA, J.V.; REGELSON, W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. **Food Chem. Toxicol.**, London, v.33, n. 12, p. 1061-1080, 1995.
17. GALATI, G. et al. Prooxidant activity and cellular effects of the phenoxyl radicals of dietary flavonoids and other polyphenolics. **Toxicology**, Amsterdam, v. 177, p.91-104, 2002.
18. HANASAKI, Y.; OGAWA, S.; FUKUI, S. The correlation between active oxygen scavenging and antioxidative effects of flavonoids. **Free Radic. Biol. Med.**, New York, v. 16, p. 845-850, 1994.
19. HAVSTEEN, B.N. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. **Pharmacol. Therapeut.**, v.96, p.67-202, 2002.
20. HEIM, K.E.; TAGLIAFERRO, A.R.; BOBILYA, D.J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. **J. Nutr. Biochem.**, v.13, p. 572-584, 2002.
21. HERTOOG, M.G.L et al. Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands. **Nutr. Cancer**, v.20, n.1, p.21-29, 1993.
22. HERTOOG, M.G.L.; HOLLMAN, P.C.H.; KATAN, M.B. Content of potentially anticarcinogenic flavonoids in 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands. **J. Agr. Food Chem.**, v. 40, p. 2379-2883, 1992.
23. HOLLMAN, P.C.H. et al. Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 62, p. 1276-1282, 1995.
24. HOLLMAN, P.C.H.; KATAN, M.B. Health effects and

- bioavailability of dietary flavonols. *Free Radic. Res.*, London, v. 31, p. 75-80S, 1999.
25. HOPE, W.C. et al. In vitro: inhibition of the biosynthesis of slow reacting substance os anaphylaxis (SRS-A) and lipoxigenase by quercetin. **Biochem. Pharmacol.**, London, v. 32, n. 2, p. 367-371, 1983.
 26. JU, Y.H. et al. Physiological concentrations of dietary genistein dose-dependently stimulate growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted in athymic nude mice. **J. Nutr.**, Bethesda, v. 131, p. 2957-2962, 2001.
 27. KAHRAMAN, A. et al. Protective effect of quercetin on renal ischemia/reperfusion injury in rats. **J. Nephrol.**, v.16, n.2, p. 219-224, 2003.
 28. KAHRAMAN, A. et al. The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol-induced gastric lesion. **Toxicology**, Amsterdam, v. 183, p. 133-142, 2003.
 29. KANDASWAMI, C.; MIDDLETON, E.JR. Free radical scavenging and antioxidant activity of plants flavonoids. **Adv. Exp. Med. Biol.**, New York, v. 366, p. 351-376, 1994.
 30. KNEKT, P. et al. Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and a other malignant neoplasms. **Am. J. Epidemiol.**, Baltimore, v. 146, p. 223-230, 1997.
 31. KNEKT, P. et al. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 76, p. 560-568, 2002.
 32. KNEKT, P. Et al. Quercetin intake and the incidence of cerebrovascular disease. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v.54, p. 415-417, 2000.
 33. KUHLMAN, M.K. et al. Reduction of cisplatin toxicity in cultured renal tubular cells by the bioflavonoid quercetin. **Arch. Toxicol.**, Berlim, v. 72, p. 536-540, 1998.
 34. LEE, E.S. et al. The flavonoid quercetin inhibits dimethylnitrosamine-induced liver damage in rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, London, v. 55, n. 8, p. 1169-1174, 2003.
 35. LEE, T.P.; MATTELIANO, M.L.; MIDDLETON Jr, E. Effect of quercetin on human polymorphonuclear leukocyte lysosomol enzyme release and phospholipid metabolism. **Life Sci.**, v. 31, n. 6, p. 2765-2774, 1982.
 36. LÓPEZ-LÁZARO, M. Flavonoids as anticancer agents: structure-activity relationship study. **Curr. Med. Chem.**, v.2, p. 691-714, 2002.
 37. MANACH, C. et al. Quercetin is recovered in human plasma as conjugated derivates which retain antioxidant properties. **FEBS Lett.**, Amsterdam, v. 426, p. 331-336, 1998.
 38. MANACH, C. et al. Quercetin metabolites in plasma of rats fed diets containing rutin or quercetin. **J. Nutr.**, Bethesda, v. 125, p. 1911-1922, 1995.
 39. MIDDLETON, E.; KANDASWAMI, C.; THEOHARIDES, T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. **Pharmacol. Rev.**, v. 52, n. 4, p. 673-751, 2000.
 40. MOON, J.H. et al. Accumulation of quercetin conjugates in blood plasma after the short-term ingestion of onion by women. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v. 279, p. R461-467, 2000.
 41. MUROTA, K.; TERAQ, J. Antioxidative flavonoid quercetin: implications of its intestinal absorption and metabolism. **Arch. Biochem. Bioph.**, New York, v. 417, p. 12-17, 2003.
 42. NIJVELDT, R.J et al. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 74, p. 418-425, 2001.
 43. OLTHOF, M.R. et al. Bioavailabilities of quercetin-3-glucoside and quercetin-4'-glucoside do not differ in humans. **J. Nutr.**, Bethesda, v. 130, p. 1200-1203, 2000.
 44. PIERPOINT, W.S. Flavonoids in the human diet. **Prog. Clin. Biol. Res.**, v. 213, p. 125-140, 1986.
 45. PIETTA, P.G. J. Flavonoids as antioxidants. **J. Nat. Prod.**, v.63, p. 1035-1042, 2000.
 46. PISKULA, M.; TERAQ, J. Quercetin's solubility affects its acumulation in rat plasma after oral administration. **J. Agric. Food Chem.**, Easton, v. 46, p. 4313-4317, 1998.
 47. RENAUD, S.; DE LORGERIL, M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. **Lancet.**, v. 20, p. 1532-1536, 1992.
 48. SESINK, A.L.A.; O'LEARY, K.A.; HOLLMAN, P.C.H. Quercetin glucuronides but not glucosides are present in human plasma after consumption of quercetin-3-glucoside or quercetin-4'-glucoside. **J. Nutr.**, Bethesda, v. 131, p. 1938-1941, 2001.
 49. SESSO, H.D. et al. Flavonoid intake and risk of cardiovascular disease in women. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v. 77, p. 1400-1408, 2003.
 50. SHEN, F.; WEBER, G. Synergistic action of quercetin and genistein in human ovarian carcinoma cells. **Oncol. Res.**, v. 9, p. 597-602, 1997.
 51. SHIMOI, K. et al. Absorption na urinary excretion of quercetin, rutin and a-G-rutin, a water soluble flavonoid, in rats. **J. Agric. Food Chem.**, v. 51, p. 2785-2789, 2003.
 52. SHOSKES, D.A. Effect of bioflavonoids quercetin and curcumin on ischemic renal injury. **Transplantation**, Baltimore, v. 66, n.2, p. 147-152, 1998.
 53. SORATA, Y.; TAKAHAMA, U.; KIMURA, M. Protective effect of quercetin and rutin on the photosensitized lysis of human erythrocytes in the presence of hematoporphyrin. *Biochim. Biophys. Acta.*, v. 799, n. 3, p. 313-317, 1984.
 54. SU, J.F. et al. Protection againts hepatic ischemia-reperfusion injury in rats by oral pretreatment with quercetin. **Biomed. Environ. Sci.**, v. 16, p. 1-8, 2003.
 55. TAN, W. et al. Quercetin, a dietary-derived flavonoid, possesses antiangiogenic potential. **Eur. J. Pharm.**, v. 459, p. 255-262, 2003.
 56. UEDA, S et al. Bacalin induces apoptosis via mitochondrial pathway as prooxidant. **Mol. Immunol.**,

- v. 38, p. 781-791, 2002.
57. WEIJ, N.L.; CLETON, F.J.; OSANTO, S. Free radicals and antioxidants in chemotherapy induced toxicity. **Cancer Treat. Rev.**, London, v. 23, p. 209-240, 1997.
58. XIAO, D.; ZHU, S.P.; GU, Z.L. Quercetin induced apoptosis in human leukemia HL-60 cell. **Acta. Pharmacol. Sin.**, v. 18, p. 280-283, 1998.
59. YANG, C.S. et al. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. **Annu. Rev. Nutr.**, v. 21, p. 331-406, 2001.
60. YOSHIDA, M. et al. The effect of quercetin of cell cycle progression and growth of human gastric cancer cells. **FEBS Lett.**, Amsterdam, v. 260, p. 10-13, 1990.
61. ZIEGLER, R.G.; MAYNE, S.T.; SWANSON, C.A. Nutrition and lung cancer. **Cancer Cause. Control.**, v.7, n.1, p.157-177, 1996.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.