

Flavonóides e seu potencial terapêutico

Flavonoids and potential therapeutic

Hussen Machado*

Tanus Jorge Nagem**

Vera Maria Peters*

Cristiane Sampaio Fonseca*

Tânia Toledo de Oliveira***

MACHADO, H.; NAGEM, T. J.; PETERS, V. M.; FONSECA, C. S.; OLIVEIRA, T. T. Flavonóides e seu potencial terapêutico. *Boletim do Centro de Biologia da Reprodução*, Juiz de Fora, v. 27, n. 1/2, p. 33-39, 2008.

Resumo: Entre os fitoterápicos atualmente estudados, os flavonóides têm merecido destaque em virtude de sua ampla gama de ações terapêuticas já demonstradas tanto experimentalmente quanto em humanos. Seu uso para tratamento de sintomas da menopausa tem levado ao consumo indiscriminado, por mulheres nessa faixa de idade e, além disso foram demonstrados efeitos antimicrobiano, antiviral, antiulcerogênico, antineoplásico, antioxidante, antihepatotóxico, antihipertensivo, hipolipidêmico, antiinflamatório, antiplaquetário. Dessa forma, pareceu importante apresentar informações sobre os flavonóides, abordando sua ocorrência na natureza, estrutura química, atividade biológica e mecanismo de ação.

Palavras-chave: Flavonóides. Fitoterápico.

FLAVONÓIDES ORIGEM, OCORRÊNCIA NA NATUREZA, FUNÇÃO NAS PLANTAS

Em 1930 uma nova substância química foi isolada de laranjas e acreditava-se tratar de mais um novo membro da família das vitaminas e essa substância foi designada como vitamina P, verificando-se mais tarde tratar-se de um flavonóide. Os flavonóides representam um dos grupos mais importantes e diversificados entre os produtos de origem vegetal e são amplamente distribuídas no reino vegetal. Com poucos relatos em algas, alguns representantes foram identificados em briófitas, existindo apenas um relato de ocorrência em fungos. Em pteridófitas também foram encontrados, mas sua variabilidade estrutural

é pequena. Todavia estão presentes em abundância nas angiospermas, apresentando nesse grupo enorme diversidade estrutural (SIMÕES et al., 2000).

A distribuição dos flavonóides nos vegetais depende de diversos fatores de acordo com a fila/ordem/família do vegetal, bem como da variação das espécies. Geralmente, flavonóides encontrados nas folhas podem ser diferentes daqueles presentes nas flores, nos galhos, raízes e frutos. O mesmo composto ainda pode apresentar diferentes concentrações dependendo do órgão vegetal em que se encontra (SIMÕES et al., 2000). É importante ressaltar que fatores abióticos naturais como a radiação solar, raios UV, períodos de seca ou chuva, nutrientes e estações do ano influenciam no metabolismo e na produção destes compostos e ainda, fatores artificiais, como poluentes, podem interferir também

* Universidade Federal de Juiz de Fora / Juiz de Fora – MG.

** Universidade Federal de Viçosa / Viçosa – MG.

*** Universidade Federal de Ouro Preto / Ouro Preto – MG.

nesse mecanismo (CATHERINE; PACKER, 2003; DEGÁSPARI; WASZCZYNSKYJ, 2004).

Diversas funções são atribuídas aos flavonóides nas plantas. Entre elas, pode-se citar a proteção contra a incidência de raios ultravioleta, proteção contra microrganismos patogênicos, ação antioxidante, ação alelopática e inibição enzimática (SIMÕES et al., 2000; HARBORNE, WILLIAMS, 2000; HEIM, TAGLIAFERRO, BOBILYA, 2002).

Segundo Heim, Tagliaferro, Bobilya (2002) e Degáspari, Waszczyński (2004), os pigmentos das flores, derivados de antocianinas, atraem insetos polinizadores e são responsáveis pelas cores vermelha e azul, características, de bagas, vinhos e de certos vegetais, que são as maiores fontes de flavonóides na dieta humana.

ESTRUTURA QUÍMICA

Polifenóis, especialmente os flavonóides, são metabólitos secundários de plantas biossintetizados a partir da via dos fenilpropanóides (SIMÕES et al., 2000) e definidos quimicamente como substâncias compostas por um núcleo comum de fenilcromanona com substituição em uma ou mais hidroxilas, incluindo derivados ligados a açúcares (BIRT, HENDRICH, WANG, 2001).

A estrutura química dos flavonóides está baseada no núcleo flavilium, o qual consiste de três anéis fenólicos. O benzeno do primeiro anel é condensado com o sexto carbono do terceiro anel, que na posição 2 carrega um grupo fenila como substituinte. O terceiro anel pode ser um pirano heterocíclico, gerando as estruturas básicas das leucoantocianinas e das antocianidinas, denominado de núcleo flavana. Devido ao fato do terceiro anel apresentar-se como uma pirona, ocorre a formação das flavonas, flavonóis, flavanonas, isoflavonas, chalconas e auronas, recebendo a denominação de núcleo 4-oxo-flavonóide (AHERNE, O'BRIEN, 2002).

As atividades bioquímicas dos flavonóides e de seus metabólitos dependem de sua estrutura química, que podem variar com substituições incluindo hidrogenação, hidroxilações, metilações, malonilações, sulfatações e glicosilações. Flavonóides e Isoflavonóides ocorrem comumente como ésteres, éteres ou derivados glicosídicos ou ainda uma mistura deles (BIRT; HENDRICH; WANG, 2001). Exceto o grupo das leucoantocianinas, os demais flavonóides ocorrem em plantas sempre acompanhados por glicídios recebendo

assim, a denominação de glico-flavonóide ou flavonóides glicosilados (DEGÁSPARI, WASZCZYNSKYJ, 2004). As substituições glicídicas incluem D-glicose, L-rhamnose, glicorhamnose, galactose, lignina e arabinose (BIRT, HENDRICH, WANG, 2001). Quando se apresentam isentos de glicídios, a estrutura recebe o nome de aglicona (DEGÁSPARI, WASZCZYNSKYJ, 2004).

O preparo dos alimentos para consumo pode, algumas vezes, resultar em perdas destes compostos, em maior ou menor grau, variando de acordo com o tipo de alimento e o tipo de preparo empregado. Todavia, os flavonóides são compostos relativamente estáveis, pois resistem à oxidação, altas temperaturas e moderadas variações de acidez (PETERSON; DWYER, 1998). Flavonóides e isoflavonóides compreendem uma classe de fitoquímicos que não podem ser sintetizados por humanos, ocorrendo somente através da ingestão dietética (PETERSON; DWYER, 1998; BIRT; HENDRICH; WANG, 2001).

Atualmente mais de 6000 diferentes flavonóides foram descritos (MARCHAND, 2002; YANG et al., 2001), sendo suas maiores classes os flavonóis, flavonas, flavanonas, catequinas, antocianinas, isoflavonas, diidroflavonóis e chalconas (COOK, SAMMAN, 1996). Na tabela 1 observam-se as estruturas dos flavonóides das principais classes já estudadas.

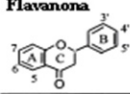
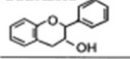
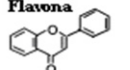
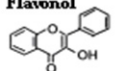
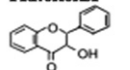
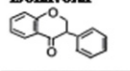
Fórmula estrutural	Flavonóides	substituições				
		5	6	7	3'	4'
	Eriodictiol	OH	H	OH	OH	OH
	Hesperidina	OH	H	OH	OH	OMe
	Narizenzina	OH	H	OH	H	OH
	Catequina	OH	H	OH	OH	OH
	Gallocatequina	OH	H	OH	OH	OH
	Apigenina	OH	H	OH	H	OH
	Crisina	H	H	OH	H	H
	Luteolina	OH	H	OH	OH	OH
	Kamferol	OH	H	OH	H	OH
	Miricetina	OH	H	OH	OH	OH
	Quercetina	OH	H	OH	OH	OH
	Taxifolina	OH	H	OH	OH	OH
	Daidazina	H	H	OH	H	OH
	Genisteína	OH	H	OH	H	OH
	Gliciteína	OH	OMe	OH	H	OH
	Formononetina	H	H	OH	H	OMe

Tabela 1: Estrutura química de alguns flavonóides de ocorrência natural em plantas.

Fonte: Birt, Hendrich, Wang, 2001.

O interesse econômico dos flavonóides é decorrente de suas diferentes propriedades. Ensaios biológicos usando combinações isoladas revelam que os flavonóides exibem uma grande ação sobre os sistemas biológicos demonstrando efeitos antimicrobiano, antiviral, antiulcerogênico, citotóxico, antineoplásico, antioxidante, antihepatotóxico, antihipertensivo, hipolipidêmico, antiinflamatório, antiplaquetário. Também demonstrou aumento na permeabilidade capilar, inibição da exudação protéica e migração de leucócitos (PELZER et al., 1998). Estes efeitos podem estar relacionados às propriedades inibitórias que os flavonóides desempenham nos vários sistemas enzimáticos incluindo hidrolases, isomerases, oxigenases, oxidoredutases, polimerases, fosfatases, proteínas fosfoquinases e aminoácido oxidases (FERGUSON, 2001).

ATIVIDADES BIOLÓGICAS DOS FLAVONÓIDES

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Antioxidantes são compostos que podem retardar ou inibir a oxidação de lipídios ou outras moléculas, evitando o início ou propagação das reações de oxidação em cadeia (DEGÁSPARI; WASZCZYNSKYJ, 2004). O oxigênio, indispensável para a vida, pode resultar em danos reversíveis ou até irreversíveis, quando os seres vivos são expostos a ele em concentrações superiores à encontrada na atmosfera, podendo inclusive, levar à morte celular (MANSON, 2003).

O oxigênio atua em organismos aeróbicos como aceptor final de elétrons e dessa forma, o oxigênio envolvido no processo respiratório é estável, mas em certas condições pode ser transformado nas seguintes espécies: ânion superóxido (O_2^-), radical hidroxila (OH) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) que são responsáveis por danos celulares (CODY; MIDDLETON; HARBORNE, 1986).

Os radicais livres podem ser definidos como qualquer espécie química capaz de existência independente, que contenha um ou mais elétrons desemparelhados, dessa forma são altamente reativos e capazes de atacar biomoléculas. A formação desses compostos é determinada pela perda ou ganho de elétrons apresentando assim elétrons desemparelhados nos orbitais atômicos dos diferentes átomos (MARRONI; MARRONI, 2002).

A formação dos radicais livres ocorre durante os processos oxidativos biológicos, a partir de compostos endógenos (MARRONI; MARRONI, 2002) ou em circunstâncias patológicas incluindo envelhecimento,

reações inflamatórias, câncer, desordens cardiovasculares, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, catarata e diabetes (CODY; MIDDLETON; HARBORNE, 1986).

Células corporais e tecidos são constantemente ameaçados por danos causados por radicais livres (GRACE, 1994; WALLE, 2004). O mecanismo e a seqüência de eventos pelos quais os radicais livres interferem na função celular ainda não são completamente entendidos, mas um dos mais importantes eventos parece ser a peroxidação lipídica que resulta em danos à membrana celular. Esses danos celulares causam troca na carga líquida da membrana provocando mudanças de pressão osmótica que resultam em lise celular. Radicais livres podem agir sobre vários mediadores inflamatórios contribuindo para uma inflamação geral responsável por danos aos tecidos (NIJVELDT et al., 2001), além de estarem ligados com processos de envelhecimento corporal (DEGÁSPARI; WASZCZYNSKYJ, 2004).

Com a evolução dos seres vivos no planeta, surgiram mecanismos para combater esses efeitos deletérios causados por espécies reativas de oxigênio. Contra os radicais livres, os organismos viventes desenvolveram vários mecanismos efetivos. São os mecanismos antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos (MANSON, 2003).

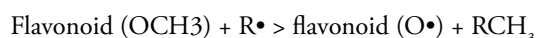
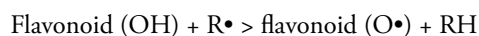
Os mecanismos enzimáticos incluem enzimas como superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase; e cofatores enzimáticos como glutathione, ácido ascórbico e α -tocoferol. Todo esse complexo enzimático é responsável pela eliminação dos radicais livres do organismo (CODY; MIDDLETON; HARBORNE, 1986). Outra forma de prevenção consiste na ingestão de substâncias antioxidante na alimentação.

Diversos estudos têm demonstrado que o consumo de substâncias antioxidantes na dieta pode produzir uma ação protetora contra os danos causados pelos processos oxidativos celulares. A atividade antioxidante dos flavonóides é consequência das suas propriedades de óxido-redução, as quais podem desempenhar um importante papel na absorção e neutralização de radicais livres (DEGÁSPARI; WASZCZYNSKYJ, 2004). Dessa forma, eles demonstram grande eficiência no combate de vários tipos de moléculas oxidantes que estão envolvidos em danos no DNA e promoção de tumores (MARCHAND, 2002).

Quimicamente, os flavonóides e isoflavonóides são doadores de elétrons. Eles apresentam estruturas químicas conjugadas em anel β , ricas em grupos hidroxilas, que tem potenciais ações antioxidantes por reagirem e inativarem ânions superóxido, oxigênio

singleto, radicais peróxido de lipídios e/ou estabilizando radicais livres envolvidos no processo oxidativo através da hidrogenação ou complexação com espécies oxidantes (BIRT; HENDRICH; WANG, 2001).

A ação antioxidante dos flavonóides é desempenhada de acordo com as equações abaixo:



Das e Pereira, (1990), citados por Harborne (2000), demonstraram que o grupo carbonila, em C-4, e a dupla ligação, entre C-2 e C-3, desempenham um importante papel na ação antioxidante dos flavonóides. Além disso, a configuração das hidroxilas no anel é determinante no processo de eliminação dos radicais livres.

As diferenças na atividade antioxidante de flavonóides por polihidroxilação ou polimetoxilação ocorrem, provavelmente, devido a diferenças nas configurações estruturais dos radicais livres. Após a doação de grupos hidroxila e metila pelos flavonóides esses radicais livres perdem sua reatividade, dessa forma não são capazes de atacar biomoléculas do organismo (HEIM; TAGLIAFERRO; BOBILYA, 2002).

O conhecimento da função da resposta imune pelos antioxidantes dietéticos pode ser benéfico na prevenção do câncer. As células fagocitárias produzem radicais livres como parte da defesa do corpo contra infecção, a ingestão adequada de antioxidantes é requerida para prevenir danos pelos oxidantes das próprias células imunes (CAO, 2001).

ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA

Em 1930 dois ginecologistas americanos, Kurzrok e Lieb, observaram que fatias do útero humano se relaxavam ou se contraíam quando expostas ao sêmen humano. Von Euler descreveu a substância ativa como um ácido lipossolúvel, que ele denominou "prostaglandina". Anos mais tarde, foram descobertos tromboxano A₂ (TXA₂), prostaciclina, leucotrienos e fosfolipídios modificados (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2003).

Como a concentração do araquidonato livre na célula é muito pequena, a biossíntese dos eicosanóides depende principalmente da sua disponibilidade para as enzimas que os sintetizam; essa disponibilidade depende de sua liberação a partir das reservas adiposas pelas hidrolases acíclicas, principalmente a fosfolipase A₂ e a lipase do diacilglicerol (FONSECA et al., 2002).

A biossíntese dos eicosanóides é regulada em resposta a estímulos físicos, químicos e hormonais. Essas alterações levam as células a adquirirem comportamentos diferenciados, movimentos novos, alterações de forma e liberação enzimática e de substâncias farmacologicamente ativas que possuem efeitos intracelulares importantes nos líquidos teciduais, tanto em condições fisiológicas como patológicas. Toda essa transformação morfológica e funcional do tecido, característica dos processos inflamatórios, visa destruir, diluir ou isolar o agente lesivo, sendo, portanto, uma reação de defesa e de reparação do dano tecidual.

O primeiro passo na síntese das PGs e dos tromboxanos (TXs) é mediado pela enzima Ciclooxygenase (COX), a qual catalisa a incorporação de oxigênio ao ácido araquidônico, com subsequente formação de endoperóxidos cíclicos (FONSECA et al., 2002). Esses endoperóxidos contribuem para alguns processos fisiológicos e patológicos, incluindo inflamação, tônus da musculatura lisa, hemostasia, trombose, parto e secreções gastrintestinais (FUKUDA; KELLY; SEMENZA, 2003).

A inflamação crônica é um passo importante na etiologia do câncer e inibidores de COX-2 têm sido estudados como agentes quimioprotetores contra o câncer (MARCHAND, 2002). A quimioprevenção é considerada um dos propósitos mais promissores na prevenção de cânceres humanos (SAKATA et al., 2003). Pai et al., (2003) demonstraram que (PGE₂) além de atuar no seu próprio receptor, estimula a produção de fatores de crescimento epidermal, potencializando o crescimento tumoral. Segundo Fukuda, Kelly, Semenza, (2003), a prostaglandina E₂ (PGE₂) pode induzir a angiogênese e aumentar a resistência das células à apoptose, o que enfatiza a promoção da carcinogênese pela COX-2.

A superprodução de COX-2 induz a produção de uma metaloproteína de matriz (MMPs) envolvida na invasão da matriz extracelular e, desta forma, a COX-2 é uma enzima essencial na manutenção da migração de células tumorais (DORMOND et al., 2001). Além disso, COX-2 estimula diretamente a produção de fatores angiogênicos (VEGF, PDGF, bFGF e TGF-β); esses mediadores angiogênicos e seus receptores aumentam a permeabilidade vascular, induzindo a proliferação e migração celular (FOSSLIEN, 2001).

Estudos epidemiológicos indicaram que, o uso de anti-inflamatórios em longo prazo, está associado a uma redução de 30% a 50% no risco de mortes causadas por câncer (GARCÍA RODRIGUES, L. A.). Além disso,

pesquisas sugerem que a duração e a consistência no tratamento com antiinflamatórios são mais importantes que as dosagens utilizadas. Outros estudos epidemiológicos observaram uma associação entre o uso de antiinflamatórios e uma menor incidência de mortes causadas por câncer de esôfago, estômago, mama, pulmão, próstata, bexiga e ovário (MORAN, 2002; THUN; HENLEY; PATRONO, 2002).

Certos flavonóides podem bloquear os processos biosintéticos dos eicosanóides. Eles também são responsáveis pela inibição de processos mitogênicos, interações célula-célula, incluindo possíveis efeitos na adesão molecular. O mecanismo de inibição exercido pelos flavonóides sobre as enzimas ciclooxigenase e lipoxigenase está sendo extensivamente pesquisado (NIJVELTD et al. 2001). Flavonóides como a quercetina e a apigenina têm demonstrado possuir ação antiinflamatória por causar inibição de COX-2 e de óxido nítrico sintase. (MUTOH et al., 2000; RASO et al., 2001). Segundo Friesenecker, Tsai, Intagliatta, (1995), flavonóides, como a quercetina e a luteolina, podem reduzir a ativação do sistema complemento, diminuindo a adesão de células inflamatórias ao endotélio, resultando em uma redução da resposta inflamatória.

INIBIÇÃO DO CICLO CELULAR

Birt, Hendrich, Wang, (2001) descreve a proliferação celular desregulada como um marcador de aumento da susceptibilidade à neoplasia. A prevenção do câncer geralmente está associada com inibição, reversão ou retardamento da hiperproliferação celular. Já é bem conhecido que flavonóides dietéticos e isoflavonóides têm demonstrado inibir a proliferação de linhagens de células cancerosas humanas.

Flavonóides e isoflavonóides podem inibir o ciclo celular e induzir a apoptose, linhagens de células cancerosas onde as células estavam em divisão, quando tratadas com flavonóides e isoflavonóides tiveram uma desestruturação nos "check-points" G1/S e G2/M. O flavonóide quercetina bloqueia o ciclo celular em G1/S de células cancerosas de cólon. Ela também induz apoptose, resultado da fragmentação nuclear e condensação da cromatina nuclear. (REDDY, ODHAV, BHOOLA, 2003).

MARCHAND (2002) descreveu que em modelos *in vitro*, flavonóides tem mostrado afetar sinalização celular e a progressão do ciclo celular. Genisteína e quercetina inibem a proteína tirosina quinase que também está envolvida na proliferação celular. Apigenina, luteolina e quercetina mostraram-se eficazes no processo de morte celular, impedindo a progressão do ciclo celular através

do mecanismo dependente de p-53. Estudos demonstram que a genisteína age sinergicamente com ácido eicosapentanoico inibindo a proliferação de células de câncer humano *in vitro*. Nesse estudo a genisteína inibiu a proliferação de células pancreáticas cancerosas *in vitro* através da modulação da síntese de DNA pela alteração da oxidação da glicose. Essa ação necessita de estudos futuros, mas representa meios para explicar como a genisteína pode inibir o crescimento tumoral (REDDY; ODHAV; BHOOLA, 2003).

MACHADO, H.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; PETERS, V. M.; FONSECA, C. S. Flavonoids and potential therapeutic. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Universidade Federal de Juiz de Fora, v. 27, n. 1/2, p. 33-39, 2008.

Abstract: The flavonoids have been studying because her wide range of therapeutic actions demonstrated experimentally as in humans. Your use for treatment of symptoms of the menopause has been taking to the indiscriminate consumption, for women in that strip of age and, besides effects in infections and tumors were demonstrated. In that way, it seems important to present information that flavonoids, approaching your occurrence in the nature, chemical structure, biological activity and action mechanism.

Key words: Flavonoids. Phitotherapics.

AGRADECIMENTO

Rede mineira de bioterismo. 2824/05 – FAPEMIG; Rede mineira "TOXIFAR". 2827/05 – FAPEMIG.

REFERÊNCIAS

AHERNE, S. A.; O'BRIEN, N. M. Dietary flavonols: chemistry, food content, and, metabolism. **Nutrition**. New York, v. 18, n. 1, p. 75-81, 2002.

BIRT, D. F.; HENDRICH, S.; WANG, W. Dietary agents in cancer prevention: flavonóides and isoflavonoids. **Pharmacology. Therapeutics.**, v. 90, p. 157-177, 2001.

CATHERINE, A. R.; PACKER, L. **Flavonoids in health and disease**. 2ed. New York/ Basel. Copyright, 2003.

- CAO, Y. Endogenous angiogenesis inhibitors and their therapeutic implications. **Int. J. Biochem. Cell Biol.** v. 33, p. 357-369, 2001.
- CODY, V. JR.; MIDDLETON, E.; HARBORNE, B. J. Progress in Clinical and Biological Research. **Biochemical, Pharmacological, and Structure-activity relationships.** New York, v. 213, p. 113-124, 1986.
- COOK, N. C.; SAMMAN, S. Flavonoids – chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources – review. **The Journal of Nutrition Biochemistry.** v. 7, n. 1, p. 66-76, 1996.
- DEGÁSPARI, C. H.; WASZCZYNSKYJ, N. Propriedades antioxidantes de compostos fenólicos. **Visão Acadêmica.** Curitiba, v. 5, n. 1, p. 33-40, 2004.
- DORMOND, O. et al. N-saids inhibit alpha beta 3 integrin-mediated and Cdc41 Rac-dependent endothelial cell spreading, migration and angiogenesis. **Nat. Med.**, v. 7, p. 1041-1047, 2001.
- FERGUSON, L. R. Role of plant polyphenols in genomic stability. **Mutation Research.**, v. 475, p. 89-111, 2001.
- FONSECA, C. S. et al. Terapias sistêmicas e oncologia veterinária. **Nosso Clínico – Medicina Veterinária para Animais de Companhia.**, v. 30, p. 28-38, 2002.
- FOSSLIEN, E. Review: molecular pathology of cyclooxygenase - 2 in cancer-induced angiogenesis. **Ann. Clin. Lab. Sci.** v. 31, p. 325-348, 2001.
- FRIESENECKER, B.; TSAI, A. G.; INTAGLIETTA, M. Cellular basis of inflammation, edema and the activity of Daflon 500 mg. **Int. J. Microcirc. Clin.**, v. 15, p. 17-21, 1995.
- FUKUDA, R.; KELLY, B.; SEMENZA, L. G. Vascular endothelial growth factor gene expression in colon cancer cells exposed to prostaglandin E2 is mediated by hypoxia-inducible factor 1. **Cancer Res.** v. 63, p. 2330-2334, 2003.
- GILMAN, G. A.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 10 ed., Rio de Janeiro, Editora McGraw-Hill Interamericana do Brasil, p. 1.671, 2003.
- GRACE, P. A. Ischaemia-reperfusion injury. **Br. J. Surg.** v. 81, p. 637-647, 1994.
- HARBORNE, B. J.; WILLIAMS, A. C. Advances in flavonoids research since 1992. **Phytochemistry.** v. 55, p. 481-504, 2000.
- HEIM, E. K.; TAGLIAFERRO, R. A.; BOBILYA, J. D. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. **Journal of Nutritional Biochemistry.** v. 13, n.1, p. 572-584, 2002.
- MANSON, M. Cancer prevention – the potential for diet to modulate molecular signaling. **Trends in Molecular Medicine.** v. 9, p. 11-18, 2003.
- MARCHAND, L. L. Cancer preventive effects of flavonóides – a review. **Biomed Pharmacother.** v. 56, p. 296-301, 2002.
- MARRONI, N. P.; MARRONI, C. A. *Estresse Oxidativo e Antioxidante.* Porto Alegre: Editora Ulbra, p. 33-48, 2002.
- MORAN, E. M. Epidemiological and clinical aspects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer risks. **J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.** v. 21, p. 193-201, 2002.
- MUTOH, M. et al. Suppression by flavonoids of cyclooxygenase-2 promoter-dependent transcriptional activity in colon cancer cells: structure-activity relationship. **Jpn. J. Cancer Res.** v. 91, p. 686-91, 2000.
- NIJVELDT, J. R. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. **Am. J. Clin. Nutr.** v. 74, p. 418-425, 2001.
- PAI, R. et al. Prostaglandin E2 transactivates EGF receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. **Nat. Med.** v. 8, p. 289-293, 2002.
- PELZER, E. L. et al. Acute and chronic antiinflammatory effects of plant flavonoids. **II Farmaco.** v. 53, p. 421-424, 1998.
- PETERSON, J.; DWYER, J. Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity. **Nutrition Research.** v. 18, n. 12, p. 1995-2018, 1998.

RASO, G. M. Et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A.1. **Life Sci.** v. 68, p. 921-31, 2001.

REDDY, L.; ODHAV, B.; BHOOLA, K. D. Natural products for cancer prevention: a global prespective. **Pharmacology. Therapeutics.** v. 99, p. 1-13, 2003.

SAKATA, K. et al. Inhibition of inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase by flavonoid hesperidin in mouse macrophage cell line. **Cancer Letters.** v. 199, p. 139-145, 2003.

SIMÓES, C. et al. **Farmacognosia da planta ao medicamento.** 2ª ed. rev. Porto Alegre/ Florianópolis: Ed Universidade /UFRGS/ Ed. Universidade/ UFSC, 2000.

THUN, J. M.; HENLEY, J. S.; PATRONO, C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. **J. Natl Cancer Inst.** v. 94 p. 252-266, 2002.

WALLE, T. Flavonoids and isoflavones (phytoestrogens): absorption, metabolism and bioactivity. **Free radical biology; medicine.** v. 36, n. 7, p. 829-837, 2004.

WOO, H.; JEONG, R. B.; HAWES, C. M. Flavonoids: from cell cycle regulation to biotechnology. **Review Biotechnology Letters.** v. 27, p. 365-374, 2005.

YANG, C. S., et al. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. **Annu. Rev. Nutr.** v. 21, p. 381-406, 2001.

