

# RUTINA – ESTRUTURA, METABOLISMO E POTENCIAL FARMACOLÓGICO

## RUTIN – STRUCTURE, METABOLISM AND PHARMACOLOGICAL POTENCY

Juliana Raso Marques Becho\*, Hussen Machado\*, Martha de Oliveira Guerra\*

### RESUMO

Os Flavonóides são substâncias naturais amplamente distribuídas no Reino Vegetal. Há um interesse crescente na investigação dessas substâncias, devido ao volume de evidência dos benefícios que eles proporcionam para a saúde. A Rutina é um flavonol glicosídico pertencente a uma importante classe de Flavonóides, sendo extensamente encontrados na natureza, em frutas, vegetais e bebidas como chá e vinho. Pouco se sabe sobre a farmacocinética e biodisponibilidade da rutina, e estes mecanismos tem sido foco de muita controvérsia. Apesar disso, a Rutina apresenta grande importância terapêutica por melhorar a resistência e permeabilidade dos vasos capilares, atividades antioxidante, antiinflamatória, anticarcinogênica dentre outras, razão que levou à realização da presente revisão.

### PALAVRAS-CHAVE

Flavonóide. Rutina. Metabolismo. Terapêutica.

### ABSTRACT

Flavonoids are natural products widely distributed in the vegetable kingdom. There has been increasing interest in research of flavonoids, due to growing evidence of the health benefits of them.

Rutin is a glycoside flavonol which belongs to an important class of flavonoids, being extensively found in the nature in fruit, vegetable and beverages, such as tea and wine. About the pharmacokinetics and bioavailability of Rutin, little is still known, and its mechanisms have been a matter of much controversy. Despite it, Rutin presents a therapeutical importance due to improve resistance and permeability of capillaries vessels, antioxidant, antiinflammatory, anticarcinogenic and other important activities. Reason that led to the completion of this review.

### KEYWORDS

Flavonoid. Rutin. Metabolism. Therapeutic.

## 1 FLAVONÓIDES

Em 1930, uma nova substância foi isolada de laranjas, foi classificada a princípio como uma vitamina – vitamina P, porém estudos posteriores demonstraram se tratar de um flavonóide, a Rutina (NIJVELT et al., 2001). Desde então há uma intensa tentativa em isolar e estudar este e outros flavonóides (MACHADO, 2005).

Os flavonóides são polifenóis, metabólitos secundários de plantas e definidos quimicamente como substâncias compostas por um núcleo comum de fenilcromanoma (C6-C3-C6) (Figura 1) com substituição em uma ou mais hidroxilas, incluindo derivados ligados a açúcares (BIRT, 2001).

A estrutura dos flavonóides está baseada no núcleo flavilum o qual consiste de três anéis fenólicos, (Figura 1) (YAO et al., 2004). As atividades bioquímicas dos flavonóides e de seus metabólitos dependem

de sua estrutura química, que pode variar com substituições incluindo hidrogenação, hidroxilações, metilações, malonilações, sulfatações e glicosilações (MACHADO, 2005).

Flavonóides e isoflavonóides ocorrem comumente com ésteres, éteres ou derivados glicosídicos ou ainda uma mistura deles (MIDDLETON et al., 2000). Exceto o grupo das leucoantocianinas, os demais flavonóides ocorrem em plantas sempre acompanhados por glicídios recebendo assim, a denominação de glico-flavonóide ou flavonóide glicosilado, enquanto os que se apresentam isentos de glicídios, a estrutura recebe o nome de aglicoma (MACHADO, 2005)

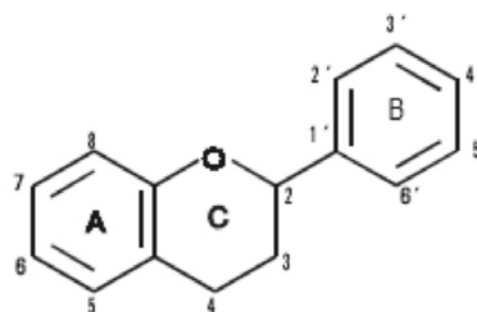


Figura 1: Núcleo flavilum.

Fonte: Birt, 2001.

Correspondence Author: Martha de Oliveira Guerra. Address: Rua São Mateus, 187/801, São Mateus, CEP: 30.025-001, Juiz de Fora, MG, Brazil. Tel.: 55-32-21023251; Fax: 55-32-21023255. E-mail: martha.guerra@ufjf.edu.br

\* Centro de Biologia da Reprodução – Universidade Federal de Juiz de Fora, Caixa Postal 328, CEP 36001-970, Juiz de Fora, MG – Brasil.  
Recebido em: Julho de 2008.  
Aceito em: Dezembro de 2008.

Os flavonóides estão entre os mais importantes grupos do reino vegetal (MIDDLETON et al., 2000). Mais de 4.000 deles já foram identificados em fontes vegetais (MIDDLETON et al., 2000), sendo suas maiores classes os flavonóis, flavonas, flavanonas, catequinas, antocianinas, isoflavona, diidroflavonois, e chalconas (YAO et al., 2004). As principais classes já estudadas estão representadas na tabela 1. São encontrados em frutos, legumes, nozes, sementes, ervas, especiarias, caules e folhas (ACKER et al., 1996).

Tabela 1: Principais subclasses dos flavonóides.

Sub-classes	Cor	Flavonóides Representativos	Fontes Alimentares
Antocianidina	Azul, vermelho e violeta	Cianidina	Frutas e flores
Flavanol	Incolor e amarelo	Catequinas, epicatequinas procianidina	Macãs, chá, cerveja, sucos de uva e vinho
Flavanona	Incolor e amarelo	Hisperidina, Naringenina	Frutas Cítricas
Flavona	Amarelo claro	Apigenina, Luteolina	Cereais, frutas, flores, vegetais
Flavonol	Amarelo claro	Miricetina, quercetina e rutina	Cebolas, macãs, chá, tomates, trigo sarraceno
Isoflavona	Incolor	Genisteína, Dizeína	Legumes (derivados da soja)

FONTE: Acker et al. (1996).

Os flavonóides são encontrados em grandes quantidades na dieta humana (YAO et al., 2004). A estimativa precisa da média de consumo desta substância é difícil em função da grande variedade de flavonóides disponíveis e da extensa distribuição em várias plantas, além da diversidade do consumo humano (TOMAS-BARBERAN; CLIFFORD, 2000).

Os níveis de flavonóides totais e individuais na alimentação são influenciados por fatores genéticos das espécies vegetais e condições ambientais (MACHADO, 2005).

Fatores abióticos naturais como radiação solar, raios UV, períodos de seca ou chuva, nutrientes e estação do ano influenciam no metabolismo e na produção destes compostos e ainda fatores artificiais, como poluentes podem interferir fazendo com que a planta produza maior quantidade de metabólitos secundários, incluindo flavonóides, como mecanismo de defesa contra patógenos como vírus, bactérias, fungos, insetos (MACHADO, 2005). Em períodos de chuva, os compostos mais polares são eliminados da planta por lixiviação (MACHADO, 2005).

A cinética de absorção dos flavonóides varia consideravelmente entre os alimentos devido a heterogeneidade de açúcares e outros grupos funcionais ligados ao núcleo de flavonas (WALLE, 2004). Os flavonóides são usualmente absorvidos, passando pelos enterócitos, após serem glicosilado e/ou convertidos em agliconas por glicosidases presentes na mucosa gastrointestinal e microflora do cólon (HOLLMAN et al., 1995; MARCHAND, 2002). Após sua absorção eles são conjugados no intestino delgado e no fígado pela glicuronidação, sulfatação ou metilação ou metabolizados a pequenos compostos fenólicos (MACHADO, 2005). Ao sofrerem estas modificações, os flavonóides podem tornar-se metabólitos mais ativos ou serem eliminados do organismo mais facilmente por

tornarem-se mais polares, assim, muitos desses produtos metabólicos podem ser detectados na urina e fezes humanas (WALLE, 2004).

Os flavonóides apresentam uma notável série de ações bioquímicas e farmacológicas que podem influenciar nas funções de vários sistemas celulares dos mamíferos (MIDDLETON et al., 2000). A atividade biológica dos flavonóides foi observada pela primeira vez em 1936 por Rusznyák e pelo bioquímico húngaro Albert Szent-Gyorgyi, em uma mistura de duas flavonas as quais diminuiriam a fragilidade e a permeabilidade capilar em humanos (PEDRIALI, 2005).

As suas principais aplicações na indústria são como corantes, aromatizante e flavozantes. Além disso, as pesquisas demonstraram o seu envolvimento com propriedades farmacológicas importantes como antioxidantes (RICE-EVANS et al., 1995), vasodilatadoras (DUARTE et al., 1993), antiinflamatórias (PATHAK et al., 1991), anticarcinogênica, anti-virais (MIDDLETON et al., 2000), cardioprotetoras e antioxidantes (PATHAK et al., 1991; HOLLMAN et al., 1996; MARTINEZ-FLOREZ et al., 2002).

## 2 RUTINA

A rutina (Figura 2) é um flavonóide pertencente à subclasse dos flavonóis que tem sido intensamente pesquisada e os resultados estão interessando constantemente as indústrias farmacêuticas (PEDRIALI, 2005).

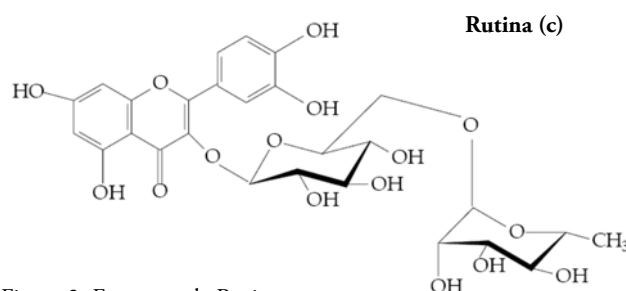


Figura 2: Estrutura da Rutina.

Fonte: Pedriali, 2005.

Este flavonóide é encontrado em várias fontes alimentares como cebola, uva, trigo sarraceno, feijão vermelho, maçãs, tomates e bebidas como vinho tinto e chá preto (THOMPSON et al., 1999; HOLLMAN et al., 1996). Entre os vegetais as principais fontes de rutina são:

• A árvore japonesa pagoda – *Sophora japonica* L., *fabaceae*: uma árvore encontrada no norte e centro da China e de seus botões e flores são extraídos de 15 a 20% de rutina (PEDRIALI, 2005).

• Trigo sarraceno – *Faopyrum esculentum* Moech, *F. tataricum* (L.) Gaenth., Polygonaceae: é um pseudocereal de origem chinesa, cultivado na Europa, suas folhas contem 2-8% de rutina (COUCH et al., 1946).

• Frutos (favas) do faveiro – *Dimophandra mollis* Benth, Fabaceae. Contem rutina na proporção de 8g para 100g de pericarpo (CHAVES,

2003). É uma espécie arbórea nativa do Brasil pertencente a família Caesalpinaeae, encontrada em regiões de cerrado nos estados do Para, Goiás, Mato Grosso, Minas Gerais, São Paulo, Mato Grosso do Sul e na Caatinga Nordestina (CHAVES, 2003).

Por ser um flavonóide, a biossíntese da rutina inicia-se a partir da combinação das duas principais vias dos compostos fenólicos a via do shiquimato e a via do acetato conforme se vê na figura 3 (PEDRIALI, 2005).

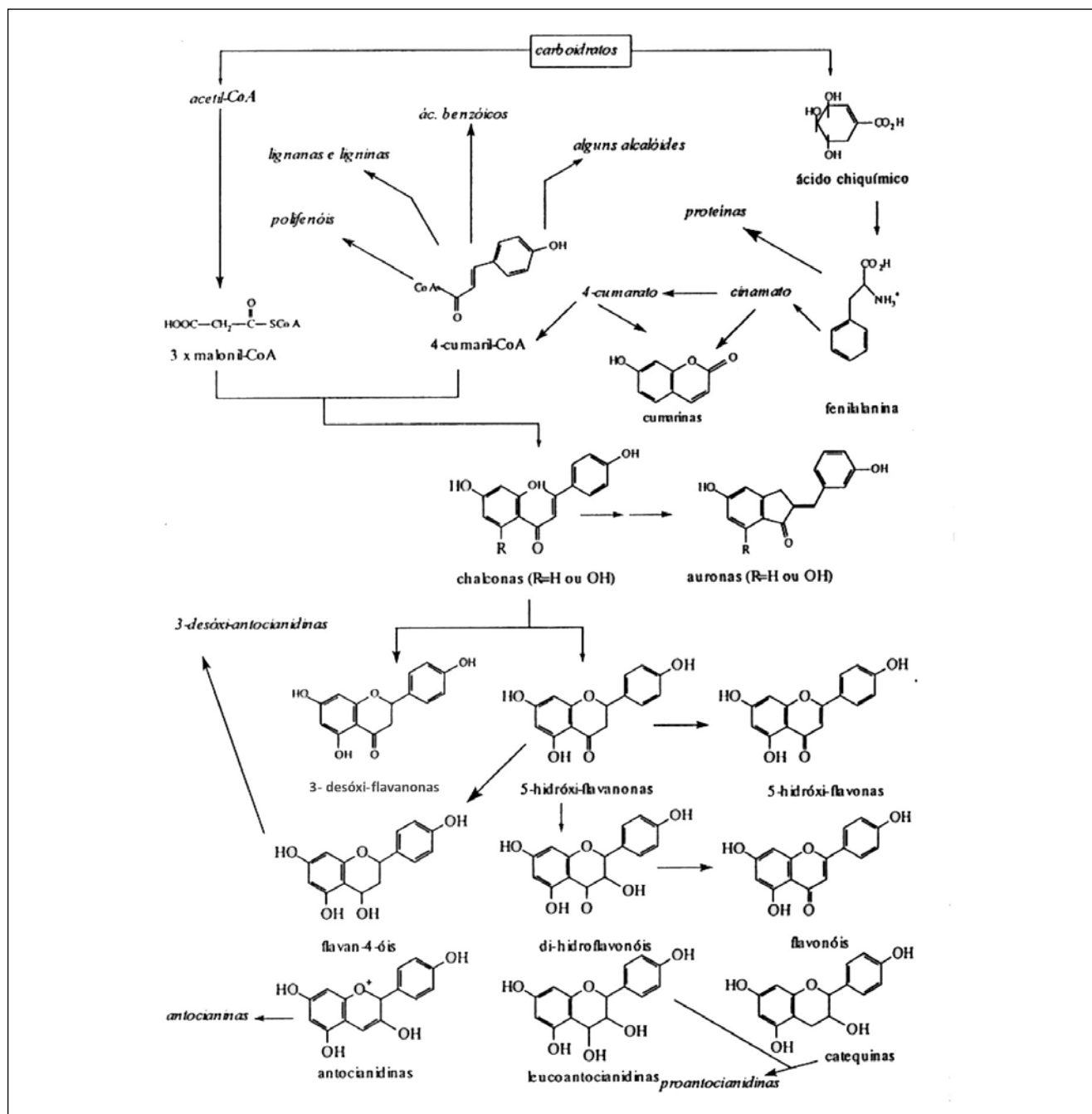


Figura 3: Representação esquemática simplificada da biossíntese de flavonóides.

Fonte: Machado, 2005.

A rutina é um flavonol que apresenta um dissacarídeo (raminose + glicose) ligados a posição 3 do anel pirano como se observa na Figura 4 (PEDRIALI, 2005).

A afinidade dos glicosídeos pela membrana das células epiteliais exerce um importante papel na absorção dos compostos lipofílicos. A absorção no intestino delgado é dificultada devido aos açúcares ligados a sua molécula (MUROTA, 2003).

Manach e colaboradores (1997), Walle e colaboradores (2004) demonstraram que a rutina foi completamente hidrolizada por glicosidases produzidas pelas enterobactérias dando origem a Quercetina 3-glicosídica e a Quercetina aglicona como se nota na Figura 4 (BOKKENHEUSER; SHACKLETON; WINTER, 1987).

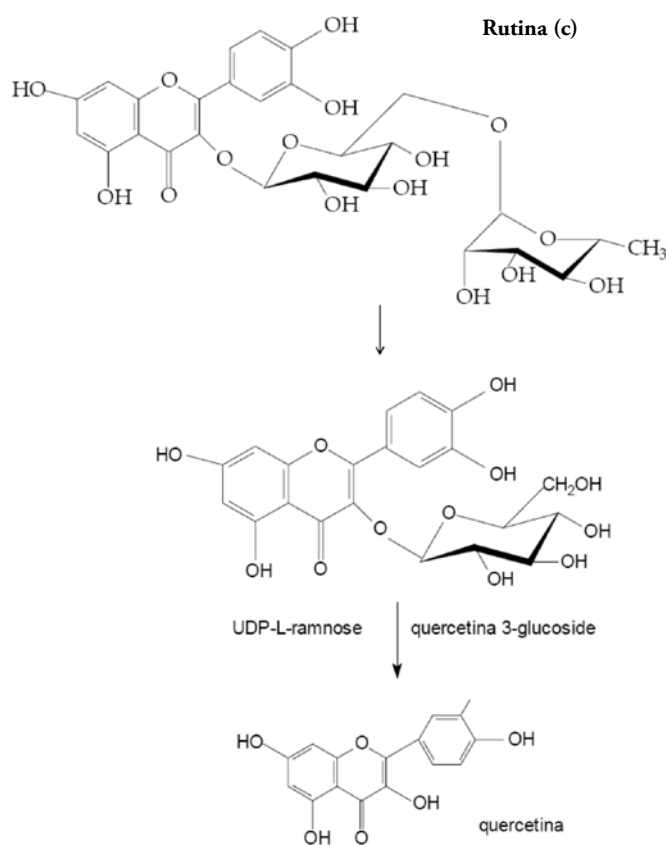


Figura 4: Hidrólise da Rutina.

Fonte: Manach et al., 1997.

Após a hidrólise dos açúcares estas moléculas passam a apresentar maior afinidade pelas membranas das células epiteliais e, portanto, são melhores absorvidas (BOKKENHEUSER; SHACKLETON; WINTER, 1987).

Entretanto Hollman e colaboradores (1995) descrevem que a quercetina glicosilada (Q3G) é mais bem absorvida que a quercetina na forma aglicona devido à Q3G ligar-se a transportadores de glicose (SGLT-1) nas células epiteliais.

Manach e colaboradores (1997) descrevem que Rutina e Quercetina apresentam metabólitos similares, como Diosmetina, Isohamnetina e Tamariximetina, após 24 horas do início da dieta contendo 0,2% de Quercetina ou 0,4% de Rutina.

A capacidade de biotransformação dos flavonóis por várias transferases como a catecol-O-metiltransferase gera compostos sulfato ou glico-conjugados no fígado, os quais serão eliminados posteriormente durante os processos excretórios (MANACH, 1997).

Dentre os flavonóides estudados a rutina tem se destacado em função das suas diversas atividades farmacológicas (PEDRIALI, 2005). Entre as atividades terapêuticas da rutina, está a melhora nos sintomas de insuficiência dos vasos linfáticos e venosos associados com algumas doenças hemorrágicas ou de hipertensão, por promover a normalização da resistência e permeabilidade da parede destes vasos (PATHAK et al., 1991). Outros sintomas de fragilidade capilar também são melhorados, entre eles, a perda da acuidade visual e alterações do campo visual (PATHAK et al., 1991).

Estes efeitos podem ser da rutina isoladamente, ou associada ao ácido ascórbico, cuja absorção melhora quando administrado junto com a rutina (PATHAK et al., 1991).

Em estudos realizados em íleos de cobaias a rutina atuou como um inibidor não competitivo da angiotensina II e prostaglandina E<sub>2</sub> (YILDIZOGLU et al., 1991).

Há estudos, também, onde foi observada em cólon de cobaia a atividade de relaxamento do músculo liso, podendo ser esta a razão da melhora da permeabilidade capilar produzida pela rutina (YILDIZOGLU et al., 1991).

Segundo os estudos de Afanas'ev e colaboradores (1989) que pesquisaram a atividade antioxidante da rutina e da quercetina, estes flavonóides têm uma ação terapêutica em patologias que envolvam radicais livres, e não são tóxicos, em especial a rutina.

Várias outras atividades da rutina vêm sendo elucidadas como sua eficiência no tratamento da artrite por *Cândida albicans* e atividade anti-cândida (HAN, 2009), atividade antihiperlipidêmica (SANTOS et al., 1999), efeito anticonvulsivante em ratos (NASSIRI-ASL, SHARIATI-RAD, ZAMANSOLTANI, 2008), supressão da imunidade celular (MIDDLETON et al., 2000), atividade anticarcinogênica (MACHADO, 2005), efeito antiinflamatório (GUARDIA et al., 2001).

Em resumo: Os Flavonóides, por apresentarem uma grande diversidade de atividades biológicas benéficas para o ser humano têm sido extensamente pesquisados. Dentre eles se destaca a Rutina, um Flavonóide com ampla distribuição no reino vegetal que por apresentar entre outras atividades biológicas a anticarcinogênica tem sido objeto de muito estudo em diversas áreas, podendo contribuir para o futuro tratamento de várias enfermidades entre elas o câncer.

### 3 REFERÊNCIAS

- ACKER, S. A. B. E. V.; BERG, D. J. V. B.; TROMP, M. N. J. L.; GRIFFIOEN, D. H.; BENNEKOM, W. P. V.; VIJGH, W. J. F. V. D.; BAST, A., Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. **Free Radical Biology Medicine**, Orlando, v. 20, n. 3, p. 331-342, 1996.
- AFANAS'EV, J. B.; DOROZHKO, A. J.; BRODSKILL, A. V.; KOSTYUK, V. A.; PATAPOVITCH, A. I., Chelating and free radical scavenging mechanisms of inhibitory action of rutin and quercetin in lipid peroxidation. **Biochemical Pharmacology**, Amsterdam, v. 38, p. 1763-1769, 1989.
- BIRT, D. F.; HENDRISCH, S.; WANG, W., Dietary Agents in Cancer Prevention: Flavonoids and Isoflavonoids. **Pharmacology Therapeut**. v. 90, p. 157-177, 2001.
- BOKKENHEUSER, V. D.; SHACKLETON, C. H.; WINTER, J., Hydrolisis of dietary flavonóide glycosides by strais of intestinal bacteroides from humans. **Biochemical Journal**, v. 348, p. 953-956, 1987.
- CHAVES, M. M. F.; USBERTI, R., Prediction of *Dimorphandra mollis* bend ("faveiro") seed longevity. **Revista Brasileira de Botânica**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 557-564, 2003.
- COUCH, J. E.; NAGHSKI, J.; KREWSON, C. F., Bucwheat as source of rutin. **Science**, Washington, v. 103, p. 197-198, 1946.
- DUART, J.; PEREZ-VIZCAINO, F.; ZARZUELO, A.; JIMENEZ, J.; TANARGO, J., Vasodilatador effects of quercetin in isolated rat vascular smooth muscle. **European Journal Pharmacology**, Amsterdam, v. 239, p. 1-7, 1993.
- FORMICA, J. V.; REGELSON, W., Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. **Food Chemistry Toxicology**, v. 33, n. 12, p. 1061-1080, 1995.
- GUARDIA, T.; ROTELLI, A. E.; JUAREZ, A. Q.; PELZER, L. E., Anti-inflammatory properties os plant flavonoids. Effect of rutin, quercetin and hiperidin on adjuvant arthritis in rat. **II Pharmacology**, v. 56, p. 683-687.
- HAN, Y., Rutin has therapeutic effect on septic arthritis caused by *Candida albicans*. **International Immunopharmacology**, v. 9, p. 207-211, 2009.
- HOLLMAN, P. C.; VAN TRIPP, J.; BUYSMAN, M. N.; VAN DER GAAG, M. S.; MENGELERS, M. B., Relative Bioavailability of the flavonóide quercetin from various foods in man. **Federation of European Biochemical Societies letters**. n. 418, p. 152-156, 1995.
- HOLLMAN, P. C. H.; HERTOOG, M. G. L.; KATAK, M. B., Analysis and health effects of flavonoids. **Food Chemistry**, Amsterdam, v. 57. n. 1, p. 43-46, 1996.
- MACHADO, H., **Atividade dos flavonóides rutina e naringina sobre o tumor ascítico de Erlich "in vivo"**. 2006. 125f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Agrícola, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG, 2005.
- MANACH, C.; MORAND, C.; DEMIGNE, C.; TESIER, O.; REGERAT, F.; REMESY, C., Bioavailability of rutin and quercetin in rats. **Federation of European Biochemical Societies**, v. 409, p. 12-16, 1997.
- MARTÍNEZ-FLOREZ, S.; GONZÁLEZ-GALLEGO, J.; CULEBRAS, J. M.; TUÑÓN, M. J., Revisión: Los Flavonoids: propiedadesy acciones antioxidantes. **Nutrición hospitalaria : organo oficial de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral**, Madrid, v. 17, n. 6, p. 271-278, 2002.
- MIDDLETON, E. JR.; KANDASWAM, C.; THEOHARIDES, T. C., The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. **Pharmacological Reviews**, v. 53, p. 673-751, 2000.
- MUROTA, K.; TERAQ, J., Antioxidative flavonóide quercetin: implication of it's intestinal absortion and metabolism. **Archives of Biochemistre and Biophysics**, v. 417, 0.12-17, 2003.
- NASSIRI-ALS, M.; SHARIATI-RAD, S.; ZAMANSOLTAN, F., Anticonvulsive effects of intracerebroventricular administration of rutin in rats. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 32, p. 989-993, 2008.
- NIJVELDT, R. J.; NOOD, E.; HOORN, D. E. C.; BOELEN, P. G.; NORREM, K.; LEEUWEN, P. A. M., Flavonoids: a review of probable mecanisms action and potential applications. **American Journal of Clinical Nutrition**, USA, v. 74, p. 418-25, 2001.
- PATHAK, D.; PATHAK, K.; SINGLA, A. K., Flavonoids as medicinal agents: recent advances. **Fitoterapia**, Amsterdam, v. 57, n. 5, p. 371-389, 1991.
- PEDRIALI, C. A., **Síntese química de derivados hidrossolúveis da rutina: determinação de suas propriedades físico-químicas e avaliação de suas atividades antioxidantes**. 2005. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Departamento de Tecnologia Bioquímica-Farmacêutica. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
- RICE-EVANS, C. A.; MILLER, N. J.; BOLWELL, G. B.; BRAMLEY, P. M.; PRIDHAM, J. B., The relative antioxidant activities of plant derived polyphenolic flavonoids. **Free Radical Research**, Basingstoke, v. 22, n. 4, p. 375-383, 1995.
- SANTOS, K. F. R.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; PINTO, A. S.; OLIVEIRA, M. G. A., Hypolipidaemic effects of neringenin, rutin, nicotinic acid and their associations. **Pharmacology Research**, v. 40, n. 6, p. 493-496, 1999.
- THOMSON, C.; BLOCH, A.; HASLER, C. M., **Position of the American Dietetic Association**, Orlando, v. 99, n. 10, p. 1280-1281, 1999.