

Flavonoides e sua relação com doenças do Sistema Nervoso Central

Flavonoids and their relationship to diseases of the Central Nervous System

ABSTRACT

DOVICHÍ, S. S.; LAJOLO, F. M. Flavonoids and their relationship to diseases of the Central Nervous System. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 36, n. 2, p. 123-135, ago. 2011.

Epidemiological studies indicate the health protective effect of fruits and vegetables. A significant part of this effect may be due to their content of flavonoids. These bioactive compounds from vegetables in the diet of humans feature many biological properties. Such properties include the ones related to the Central Nervous System physiology. Currently, literature suggests that flavonoids can modulate many enzymes, including those with anti-inflammatory action, in reduction of atherosclerotic plaques, inhibition of platelet aggregation, vasodilation, exhibit hormonal activity (specifically isoflavones) and significant antioxidant activity. Studies indicate that the prevalence of mental illness in developed countries increased in correlation with the deterioration of the dietary pattern of these populations, as a result of Western Diet adoption. Flavonoids pass beyond the Blood-Brain Barrier through several channels, most of which are still under investigation, and reach almost all brain nuclei. These compounds are able to increase the antioxidant capacity of the brain and improve its blood perfusion, interact with neuronal genes and modulate the activity of certain neuronal receptors. The data reported in this review reinforce the recommendations for promoting the consumption of fruits and vegetables, which supply food flavonoids, in order to prevent and treat diseases affecting the Central Nervous System, as recommended by the World Health Organization.

Keywords: Flavonoids. Central Nervous System. Central Nervous System Diseases.

SELMA SANCHES DOVICHÍ¹; FRANCO MARIA LAJOLO²

¹Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Triângulo Mineiro.
²Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência:

Selma Sanches Dovichi
Rua Getúlio Guaritá, 159,
3º andar, sala 321, bairro
Abadia, Uberaba - MG.
CEP 38025-440.

E-mail: selma@nutricao.uftm.edu.br

Departamento onde foi realizado o trabalho:

Laboratório de Química, Bioquímica e Biologia Molecular de Alimentos, Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo.

Agradecimentos:

À Dr^a Helenice S. Spinosa e à Dr^a Maria Inés Genovese pela assessoria científica.

Baseado na tese de doutorado: DOVICHÍ, S.S. Estudo dos efeitos dos flavonóides provenientes do quiabo (*Abelmoschus esculentum*) em comportamentos relacionado à ansiedade em camundongos. 2009. 147 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

RESUMEN

Los estudios epidemiológicos muestran el efecto protector de la salud del consumo de frutas y verduras, que puede ser en gran parte atribuido a los flavonoides. Estos compuestos bioactivos provenientes de los vegetales de la dieta humana, presentan numerosas propiedades biológicas. Entre ellas se encuentran las actividades relacionadas con la fisiología del Sistema Nervioso Central. En la actualidad, la literatura sugiere que los flavonoides por medio de la modulación de numerosas enzimas, tienen acción en el sistema vascular, incluyendo acción antiinflamatoria, de reducción de las placas arterioscleróticas, inhibición de la agregación plaquetaria, promoción de vasodilatación, actividad hormonal (específicamente las isoflavonas) y significativa actividad antioxidante. Los estudios indican que la prevalencia de enfermedades mentales en los países desarrollados aumentó en correlación con la deterioración de los hábitos alimentarios de estas poblaciones, como resultado de la adopción de la dieta occidental. Los flavonoides penetran la barrera hematoencefálica a través de varios canales, la mayoría de los cuales están todavía bajo investigación, y alcanzan prácticamente todos los núcleos cerebrales. Estos compuestos son capaces de aumentar la capacidad antioxidante del cerebro, mejorar su perfusión sanguínea, interactuar con genes neuronales y modular la actividad de receptores neuronales. Los datos presentados en esta revisión refuerzan las recomendaciones de promoción del consumo de frutas y hortalizas, los principales proveedores de flavonoides de la dieta, de acuerdo con la OMS, a fin de prevenir y tratar enfermedades que afectan el Sistema Nervioso Central.

Palabras clave: Flavonoides.
Sistema nervioso central.
Enfermedades del Sistema Nervioso Central.

RESUMO

Estudos epidemiológicos demonstram o efeito protetor à saúde do consumo de frutas e hortaliças; uma parcela significativa deste efeito pode ser atribuída aos flavonoides. Estes compostos bioativos, provenientes dos vegetais presentes na dieta dos seres humanos, exibem inúmeras propriedades biológicas. Dentre elas, destacam-se atividades ligadas à fisiologia do Sistema Nervoso Central. Atualmente, a literatura aponta que os flavonoides são capazes de modular numerosas enzimas, têm ação no sistema vascular, inclusive ação anti-inflamatória, redução de placas ateroscleróticas, inibição da agregação plaquetária, promoção da vasodilatação, ação hormonal (especificamente isoflavonas) e significativa atividade antioxidante. Estudos apontam que a prevalência de doenças mentais aumentou nos países desenvolvidos em correlação com a deterioração do padrão alimentar destas populações, como resultado da adoção da Dieta Ocidental. Os flavonoides ultrapassam a Barreira Hemato-Encefálica por diversas vias, a maioria das quais ainda em investigação, e atingem praticamente todos os núcleos cerebrais. Estes compostos são capazes de aumentar a capacidade antioxidante do cérebro, melhorar sua perfusão sanguínea, interagir com genes neuronais e modular a atividade de determinados receptores neuronais. Os dados relatados nesta revisão reforçam as recomendações de promoção do consumo de frutas e hortaliças, principais fornecedores de flavonoides na alimentação, em consonância com a OMS, como modo de prevenir e tratar doenças que acometem o Sistema Nervoso Central.

Palavras-chave: Flavonoides.
Sistema Nervoso Central.
Doenças do Sistema Nervoso Central.

ATIVIDADES BIOLÓGICAS DOS FLAVONOIDES

A dieta humana é constituída por uma variedade de grupos de alimentos, que fornecem nutrientes necessários para a manutenção das funções vitais do organismo. Dentre os alimentos, os vegetais compreendem uma importante fonte de elementos nutritivos. Além dos nutrientes já conhecidos, estes alimentos contêm compostos químicos não nutritivos que exibem propriedades benéficas à saúde, denominados Compostos Bioativos em Alimentos (CBAs) (HORST; LAJOLO, 2007).

Um número expressivo de estudos epidemiológicos mostra o efeito protetor à saúde do consumo de frutas e hortaliças. Uma hipótese atrativa, que vem sendo comprovada sistematicamente, é que os CBAs têm efeito protetor independente dos nutrientes já conhecidos. Neste sentido, os compostos bioativos da classe Flavonoides são extensivamente estudados. A presença significativa e a enorme variação química destes metabólitos secundários vêm chamando a atenção de pesquisadores no mundo todo. Assim, estes compostos foram alçados de seu posto de simples metabólitos a uma classe de substâncias com uma miríade de aplicações para a manutenção ou promoção da saúde (DANIEL et al., 1999; PARÉ, 1999). Middleton (1998) considera os flavonoides como modificadores nutricionais naturais de respostas biológicas. Atualmente são classificados como compostos bioativos em alimentos, ao lado dos derivados de ácidos fenólicos e hidroxicinâmicos, todos compostos fenólicos (NASSIRI-ASL; SHARIATI-RAD; ZAMANSOLTANI, 2008). A estrutura química destes compostos está exposta na figura 1.

O valor nutracêutico atribuído a compostos fenólicos e flavonoides, além da capacidade antioxidante, tem sido altamente considerado na pesquisa em Nutrição, já que os seus alimentos-fonte são de baixo custo e comumente consumidos por populações de países em desenvolvimento. Sabe-se que comunidades que estão em risco nutricional e de saúde, devido a inúmeros fatores, necessitam de alimentos que forneçam proteção suplementar no sentido de melhorar as defesas orgânicas e prevenir doenças.

Enzimas do tipo hidroxilases, oxirredutases, DNA sintetases, RNA polimerases, fosfatases, fosfocinases, oxigenases e aminoácido-oxidases podem ser moduladas por flavonoides (HAVSTEEN, 2002). Em alguns casos, a modulação exercida é a inibição do tipo competitiva; na maioria das vezes, no entanto, a modulação é alostérica, seja inibindo ou ativando o funcionamento enzimático. Ainda assim, o consumo de flavonoides a partir da dieta não promove desequilíbrio generalizado no metabolismo, pois seus efeitos se restringem a vias metabólicas específicas. Esse grau considerável de tolerância a compostos que são, quimicamente, substâncias reativas, estruturalmente muito próximas a vários compostos integrantes da bioquímica dos seres humanos, pode ser explicada, em parte, por sua pouca solubilidade em água, o que mantém baixa sua concentração fisiológica, à sua meia-vida curta e à compartimentalização orgânica em órgãos e suas células (HAVSTEEN, 2002).

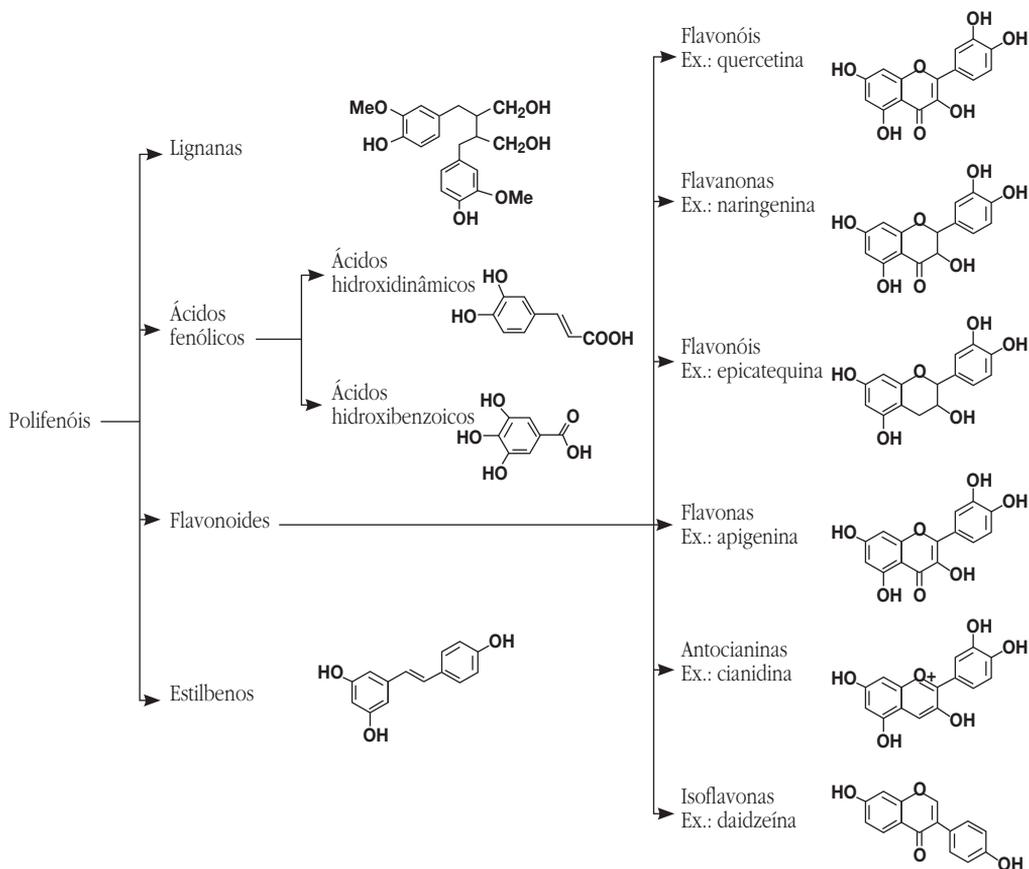


Figura 1 – Estrutura química geral dos polifenóis, com ênfase em flavonoides. Adaptado de Havsteen, 2002

Biologicamente, os flavonoides mostram uma variedade de efeitos farmacológicos. Flavonoides da classe isoflavona podem atuar como hormônios em vegetais e animais (NAGATA et al., 2001). Outros efeitos incluem: inibição da oxidação da LDL-colesterol (redução de placas ateroscleróticas), inibição da agregação plaquetária (efeito antitrombótico), promoção da vasodilatação (efeito anti-hipertensivo e antiarritmia), modificação da síntese de eicosanoides e, portanto, propriedades anti-inflamatórias (COSTA; MARTINEZ, 1997). No entanto, alguns flavonoides ministrados como suplementos, e não pelo consumo alimentar, são mutagênicos *in vitro* (SKIBOLA; SMITH, 2000). Por outro lado, em doses fisiológicas são capazes de modular a atividade de enzimas associadas à ativação e detoxificação de carcinógenos, de reduzir o dano oxidativo do DNA e de modular a expressão de genes relacionados à apoptose, proliferação celular e angiogênese envolvidos com a progressão de neoplasias (GRAF; MILBURY; BLUMBERG, 2004).

FLAVONOIDES E DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Todos os comportamentos sociais, afetivos e emocionais exibidos pelos animais são resultados do funcionamento do Sistema Nervoso. O que é chamado comumente de *mente* se refere ao resultado de uma variedade de operações realizadas pelo cérebro (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2000). As ações do cérebro possibilitam não apenas comportamentos motores, como caminhar ou comer, mas também todas as complexas ações cognitivas que se acredita representarem a essência humana, como pensar, falar ou criar obras de arte. Estes comportamentos são vitais para a manutenção das espécies por contribuírem com a sobrevivência das mesmas. Consequentemente, todos os distúrbios de comportamento que caracterizam as doenças mentais em seres humanos, como distúrbios afetivos, de origem emocional, ou cognitivos, com base funcional, são distúrbios do funcionamento do Sistema Nervoso (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2000).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em estudo que contemplou 14 países, apontam que atualmente as doenças mentais acometem de 4,3% e 26,4% da população mundial (DEMYTTENAERE et al., 2004). Acredita-se que as doenças mentais estão entre as maiores causas de incapacidade no mundo atual. Dentre estas, citam-se distúrbios de humor, síndromes de ansiedade como o distúrbio do estresse pós-traumático, síndrome do pânico, distúrbios alimentares, déficit de atenção com ou sem hiperatividade, autismo, depressão, distúrbio bipolar, esquizofrenia e distúrbio obsessivo-compulsivo (LAKHAN; VIEIRA, 2008).

Na atualidade, o conhecimento de que os alimentos podem influenciar na estrutura e função do SNC, incluindo cognição e intelecto, é conhecida e relativamente aceita. Recentemente, Bourre (2006a), em artigo de revisão, comenta os efeitos dos nutrientes presentes nos alimentos, em particular, macronutrientes, e funções do SNC, ressaltando o efeito benéfico dos ácidos graxos poli-insaturados omega-3 na estrutura, bioquímica e fisiologia do cérebro. O ácido docosahexanoico é um dos principais componentes da membrana fosfolipídica de células do tecido cerebral (estimadas em 100 bilhões de neurônios e 1 trilhão de células da glia), sendo absolutamente necessário para a função cerebral. A deficiência de ácido α -linolênico altera o desenvolvimento cerebral, provoca discrepâncias na composição das membranas de células nervosas e de estruturas subcelulares, como mielina, terminações nervosas e mitocôndrias, com consequências na bioquímica e fisiologia que resultam em distúrbios neurosensoriais e comportamentais. Os ácidos graxos ômega-3 também estão envolvidos na prevenção de diversos aspectos de doenças cardiovasculares e cerebrais isquêmicas, assim como nos distúrbios neuropsiquiátricos, depressão, demência e doença de Alzheimer. Bourre (2006a) comenta que as implicações dos ácidos graxos ômega-3 na depressão e na desordem bipolar (ou distúrbio maníaco-depressivo) estão sendo avaliados. Dietas pobres em gorduras têm efeitos adversos no humor. A natureza da composição de aminoácidos das proteínas da dieta contribui na função cerebral: o triptofano tem papel especial neste sentido. De fato, certos aminoácidos indispensáveis presentes em proteínas participam da síntese de neurotransmissores e neuromoduladores. A regulação da glicemia, por sua vez, melhora a qualidade e duração do desempenho intelectual. A

presença de fibras alimentares está associada a maiores taxas de atenção e diminuição da sensibilidade ao estresse. Segundo Bourre (2006a), numerosas evidências mostram que fatores nutricionais desempenham um papel importante na determinação do quanto o cérebro envelhece e experimenta desordens neurodegenerativas.

Muitos micronutrientes, como vitaminas e elementos-traço, também mostraram correlação direta com uma série de funções cerebrais, de acordo com a revisão de Bourre (2006b). A vitamina B₆ é considerada útil no tratamento da depressão pré-menstrual; as vitaminas B₆ e B₁₂ estão diretamente envolvidas com a síntese de diversos neurotransmissores; a vitamina B₁₂, particularmente, é capaz de retardar o aparecimento de sintomas de demência quando administrada preventivamente, melhorando funções cognitivas em idosos, por melhorar o funcionamento do lobo frontal, assim como a função da linguagem em idosos com desordens cognitivas; em adolescentes, a deficiência de vitamina B₁₂ provoca o desenvolvimento de sintomas de deficiências cognitivas. Depois da glândula suprarrenal, as terminações nervosas cerebrais contêm a maior concentração de vitamina C do corpo humano. Já a vitamina D e seus análogos contribuem na prevenção de enfermidades neurodegenerativas e neuroimunes. O α -tocoferol é ativamente captado pelo cérebro e está envolvido na proteção da membrana das células do tecido nervoso. A vitamina K tem papel importante na manutenção da bioquímica do SNC. O Ferro promove correta oxigenação e produção de energia no parênquima cerebral, via citocromo oxidase, além de contribuir na síntese de neurotransmissores e mielina; a carência de Ferro pode ser encontrada em crianças com Síndrome de Hiperatividade com Déficit de Atenção (THDA). Este mineral é importante durante o desenvolvimento fetal, além de estar relacionado com o quociente de inteligência em crianças; a anemia infantil ferropriva acarreta perturbações no desenvolvimento de funções cognitivas. Mulheres também estão expostas à anemia por deficiência de Ferro, o que está associado à depressão, apatia e fadiga. O Magnésio tem papel importante no metabolismo como um todo, além de função na oxidação/redução e na regulação iônica. O Zinco participa da percepção de sabores, vital para manutenção da ingestão alimentar. Desequilíbrios na homeostase de Cobre por deficiências nutricionais podem estar ligados ao desenvolvimento da doença de Alzheimer. A deficiência de Iodo durante a gestação induz disfunções cerebrais e provoca cretinismo. Por diversos mecanismos, Manganês, Cobre e Zinco participam de mecanismos enzimáticos de proteção aos radicais livres e espécies reativas de oxigênio (BOURRE, 2006b).

Segundo Young (2002), estudos científicos apontam que a prevalência de distúrbios mentais aumentou nos países desenvolvidos em correlação com modificações prejudiciais da dieta, como resultado da adoção da dieta ocidental (*Western Diet*). Assim, foram identificadas deficiências nutricionais que apresentam correlação com distúrbios mentais, como discutido, por exemplo, por Wurtman, O'Rourke e Wurtman (1989) e Young (2007). A dieta ocidental é pobre em vegetais frescos, como frutas e hortaliças, o que contribui para a deficiência de vitaminas, sais minerais e fibras alimentares. Possivelmente, esta dieta também contém baixos níveis de compostos bioativos presentes em alimentos de origem vegetal, um fator que pode ter participação no aumento da incidência de doenças do SNC

na sociedade, pois é possível que estes compostos bioativos, em especial os flavonoides, tenham ação protetora no SNC, contribuindo para a manutenção da saúde mental.

Além da barreira da mucosa gastrointestinal, que determina a biodisponibilidade dos flavonoides para o organismo, para atuar no SNC estes compostos necessitam ultrapassar a barreira hemato-encefálica (BHE), formada por uma associação do endotélio dos vasos sanguíneos cerebrais e de astrócitos, com junções celulares especializadas, vesículas de pinocitose de baixa densidade e a expressão de numerosos sistemas transportadores, tanto de captação quanto de efluxo, além de enzimas metabólicas. A BHE constitui-se, assim, em superfície regulatória que limita seletivamente a entrada de moléculas no SNC. As características físico-químicas das moléculas têm grande impacto na sua biodisponibilidade para o SNC: solubilidade, peso molecular, lipofilicidade e pKa devem ser considerados quando se trata da permeabilidade da BHE a uma determinada molécula, seja por transporte paracelular ou transcelular, em difusão passiva, transporte mediado por carreadores ou endocitose (MAHAR et al., 2002).

Até recentemente, não se compreendia o modo pelo qual os flavonoides ultrapassavam a Barreira Hemato-Encefálica (BHE) e atingiam os neurônios. Youdim, Shukitt-Hale e Joseph (2004) executaram um estudo *in vitro* e *in situ* para determinar a permeabilidade da BHE a flavonoides, utilizando culturas celulares similares à BHE e um modelo de perfusão cerebral *in situ*, com ratos, baseados em recentes estudos que apontam características neuroprotetoras de flavonoides de origem alimentar provenientes de frutas e hortaliças. Os flavonoides naringerina e quercetina foram captados por culturas celulares simulando a BHE, *in vitro*, e encontrados em todas as regiões cerebrais analisadas (cerebelo, córtex, hipocampo, hipotálamo, estriato, colículo superior e medula) após perfusão *in situ*, o que permitiu a conclusão de que foram capazes de ultrapassar a BHE sem sofrerem transformações, tanto *in vitro* como *in vivo*. Este estudo, o primeiro a ter como objetivo principal analisar o transporte de flavonoides na BHE, fornece evidência de que flavonoides estruturalmente diferentes são capazes de atingir diversas regiões cerebrais. A taxa de permanência de quercetina e naringerina após perfusão cerebral *in situ* foi de aproximadamente 77%, sem que nenhum tipo de metabolismo tenha sido identificado. Quanto ao mecanismo de captação de flavonoides na BHE, os autores apontam o papel do transportador P-glicoproteína ou P-gp (especialmente para quercetina) e de transportadores de membrana da superfamília ABC, mais exatamente o transportador BCPR (proteína de resistência ao câncer de mama). A BHE exibiu maior permeabilidade à flavanona naringenina que à quercetina, visto que a primeira é mais lipofílica que a segunda. Algumas restrições à entrada de determinados flavonoides, causadas por transportadores de efluxo na BHE, foram detectadas. Concluiu-se que flavonoides são substratos para sistemas transportadores na BHE como P-gp e possivelmente BCRP, embora não se tenha informação exata de como é este transporte (YODIM; SHUKITT-HALE; JOSEPH, 2004).

Depressão, distúrbio bipolar, esquizofrenia e distúrbio obsessivo-compulsivo contam hoje com tratamentos nutricionais com diferentes níveis de evidências de sua efetividade (LAKHAN; VIEIRA, 2008). Os recentes avanços no conhecimento da neurofarmacologia

dos flavonoides sugerem que eles têm potencial para tratamento de diversas condições neurológicas e mentais. A ação de moléculas como, por exemplo, a hispidulina, que é capaz de atingir o receptor GABA_A, tem demonstrado importante papel na regulação da ansiedade e epilepsia, enquanto outros flavonoides são úteis em condições de neurodegeneração (JOHNSTON; BEART, 2004). Diversos estudos sugerem que os flavonoides têm propriedades neuroativas (DHAWAN; DHAWAN; SHARMA, 2004; DHAWAN; KUMAR; SHARMA, 2001; GUARALDO et al., 2000; WATANABE; WOLFRAM; ADER, 2001).

Antocianinas aumentam significativamente a capacidade antioxidante no cérebro de ratos, *in vivo*, por mecanismos diretos e indiretos (HASSIMOTO; LAJOLO, 2011). Isoflavonas também aumentam a capacidade antioxidante plasmática e a atividade de enzimas antioxidantes em eritrócitos (BARBOSA; LAJOLO; GENOVESE, 2011). Flavonoides provenientes de nozes pecãs contribuem para aumentar as defesas antioxidantes em seres humanos (HUDTHAGOSOL et al., 2011). A capacidade antioxidante é essencial para manutenção do equilíbrio fisiológico do Sistema Nervoso Central, considerando que este é um sistema que exhibe metabolismo expressivo, maciçamente exposto ao estresse oxidativo. Assim, os flavonoides são benéficos ao SNC por sua grande capacidade antioxidante.

O extrato de *Ginkgo biloba*, por exemplo, é comercializado como um suplemento dietético/terapêutico indicado para uma variedade de doenças, incluindo o mal de Alzheimer ou outras doenças geriátricas: vertigem, depressão, perda de memória, perda de audição e falta de atenção (WATANABE et al., 2001). Embora os prováveis benefícios terapêuticos desta planta possam residir na sinergia entre todos os seus componentes, foram detectados constituintes isolados ativos. O extrato de *Ginkgo biloba* contém 24% de flavonas glicosídicas (quercetina, caempferol e isohamnetina) e 6% de lactonas terpenos, entre outros compostos (WATANABE et al., 2001). Estes autores demonstraram que uma variedade de genes neuronais pode ser induzida no hipocampo e no córtex cerebral através da suplementação da dieta com *Ginkgo biloba*, o que explica os efeitos biológicos obtidos com a sua utilização.

O Kava-kava (*Piper methysticum*) é um fitoterápico com estudo clínico controlado que comprovou sua eficácia no tratamento de sintomas de ansiedade. Seu efeito ansiolítico poderia ser decorrente de uma ação facilitadora da inibição da via de neurotransmissão mediada pelo ácido gama-amino-butírico (GABAérgica), inibidora da atividade excitatória glutamatérgica, inibidora da atividade dopaminérgica, redutora da concentração de serotonina ou bloqueadora nos canais de sódio voltagem-dependentes (ANDREATINI; BOERNGEN-LACERDA; ZORZETTO FILHO, 2001). Kumar e Sharma (2005) atribuem o efeito ansiolítico encontrado após a administração de *Turnera aphrodisiaca* aos seus fitoconstituintes, entre eles, flavonoides. Este extrato herbal é tradicionalmente utilizado para o tratamento de ansiedade e como afrodisíaco. Por isso, Kumar e Sharma (2006) isolaram o seu constituinte bioativo usando uma metodologia de fracionamento guiado pela bioatividade; o resultado foi o isolamento da 5,7,4'-trihidroxy-flavona apigenina, a qual se atribuiu a atividade ansiolítica exibida pelo extrato. Liao, Hung e Chen (2003) avaliaram os

constituintes ativos da *Scutellariae radix*, conhecida na medicina chinesa com “Huangqin”, com diversos efeitos biológicos, inclusive sedação. Um estudo prévio deste grupo (LIAO et al., 1995) evidenciou que ocorrem interações de compostos presentes no extrato herbal e receptores neuronais ou sítios nestes receptores, como o sítio benzodiazepínico do receptor GABA_A. Foram identificadas três substâncias da classe dos flavonoides: baicalina, oroxilina A e skullcapflavona II. A baicalina, especificamente, foi estudada por ser quantitativamente o maior constituinte ativo da *Scutellaria radix*, com constante de afinidade (*Ki*) com o sítio benzodiazepínico do receptor GABA_A proporcionalmente alto; seu metabólito, a baicalina, também foi avaliada quanto à atividade ansiolítica. Estes autores utilizaram o teste do conflito de Vogel e observaram que ambos os compostos tem efeito com perfil ansiolítico. Utilizando um inibidor específico do sítio benzodiazepínico do receptor GABA_A, foi ainda possível determinar que o efeito ansiolítico deve-se a interação específica com este receptor. Como tem sido verificado na literatura (SALGUEIRO et al., 1997; VIOLA et al., 1995; WOLFMAN et al., 1994), os flavonoides de ocorrência natural com atividade ansiolítica não provocam efeitos como sedação, relaxamento muscular ou efeitos amnésicos.

O extrato de maracujá, aplicado em estudo experimental utilizando o modelo de convulsões induzidas por pentilenotetrazol em camundongos, na dose de 0,4mg/kg, prolonga o tempo de latência para a convulsão e diminui a duração das mesmas; nessa mesma dose as convulsões e a proteção à mortalidade foram de 100%; flumazenil e naloxona suprimiram os efeitos anticonvulsivantes do extrato de maracujá (NASSIRI-ASL; SHARIATI-RAD; ZAMANSOLTANI, 2007).

Flavonoides de ocorrência natural como a crisina e a apigenina são ligantes do sítio benzodiazepínico, tendo efeitos ansiolíticos (MEDINA; VIOLA; WOLFMAN, et al., 1997). O flavonoide 5,7,2'-trihidroxi-6,8-dimetoxiflavona, denominada K36, isolado por Huen et al. (2003), mostrou ser capaz de potencializar correntes elétricas em experimentos eletrofisiológicos com um recombinante de receptor GABA_A expresso em oócitos de *Xenopus*. Este efeito biológico foi revertido utilizando o antagonista do sítio benzodiazepínico Ro15-1788. Sedação, relaxamento muscular ou falhas de coordenação motora não foram verificados no estudo do K36. Estudos de estrutura-atividade evidenciaram que em flavonoides sintéticos a substituição de radicais é crítica para a afinidade destes compostos com o sítio benzodiazepínico.

Vários estudos aqui descritos evidenciam o potencial dos flavonoides como agentes terapêuticos no tratamento de síndromes de ansiedade ligadas ao sítio receptor benzodiazepínico. Os estudos de Coleta et al. (2008), Dhawan, Dhawan e Sharma (2004), Nassiri-Asl, Shariati-Rad e Zamansoltani (2007) e Nassiri-Asl, Shariati-Rad e Zamansoltani (2008) também deixam clara a afinidade de flavonoides de ocorrência natural com o sítio receptor benzodiazepínico e a atividade ansiolítica exercida pelos flavonoides.

Outros estudos, de caráter epidemiológico, apontam que dietas com grande quantidade de hortaliças e frutas podem reduzir a incidência de determinadas doenças degenerativas, como a doença de Alzheimer (CANTUTI-CASTELVETRI; SHUKITT-HALE;

JOSEPH, 2000). A suplementação dietética com os frutos *Vaccinium ashei* (diversas cultivares de origem americana) pode ser benéfica na prevenção de deficiências de memória, especialmente na memória funcional e de curto prazo, efeito atribuído aos flavonoides presentes neste fruto (RAMIREZ et al., 2005). O fluxo sanguíneo cerebral de voluntários idosos que consumiram extrato de cacau rico em flavanóis aumentou significativamente sua velocidade. Assim, sugere-se um papel promissor do consumo regular de cacau no tratamento de síndromes isquêmicas cerebrovasculares, incluindo demência e acidente vascular cerebral (SOROND et al., 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos aqui relatados, quando considerados no conjunto, reforçam as recomendações nutricionais atuais que mostram a importância de promover o consumo de uma alimentação saudável, rica em hortaliças e frutas. A Organização Mundial de Saúde preconiza o consumo de no mínimo 400g de frutas e hortaliças por pessoa por dia, como estratégia para a redução do risco de diversas doenças crônicas não transmissíveis (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002). Além dos diversos efeitos benéficos à saúde já amplamente evidenciados, sugere-se que pode ser possível agregar a estes o valor preventivo e auxiliar do consumo recomendado de frutas e hortaliças na prevenção e no tratamento de diversas doenças mentais.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- ANDREATINI, R.; BOERNGEN-LACERDA, R.; ZORZETTO FILHO, D. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. *Rev. bras. psiquiatr.*, v. 23, n. 4, p. 233-242, dez. 2001.
- BARBOSA, A. C. L.; LAJOLO, F. M.; GENOVESE, M. I. Effect of free or protein-associated soy isoflavones on the antioxidant status in rats. *J Sci Food Agric.*, v. 91, n. 4, p. 721-731, Mar 2011.
- BOURRE, J. M. Effects of nutrients (in foods) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brains. Part 2: macronutrients. *J Nutr Aging*, v. 10, n. 5, p. 386-399, Sept-Oct 2006a.
- BOURRE, J. M. Effects of nutrients (in foods) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Aging*, v. 10, n. 5, p. 377-385, Sept-Oct 2006b.
- CANTUTI-CASTELVETRI, I.; SHUKITT-HALE, B.; JOSEPH, J. A. Neurobehavioral aspects of antioxidants in aging. *Int J Dev Neurosci.*, v. 18, n. 4-5, p. 367-381, Jul-Aug 2000.
- COLETA, M.; CAMPOS, M. G.; COTRIM, M. D.; LIMA, T. C. M.; CUNHA, A. P. Assessment of luteolin (3',4',5,7-tetrahydroxyflavone) neuropharmacological activity. *Behav Brain Res.*, v. 189, n. 1, p. 75-82, May 2008.
- COSTA, R. P.; MARTINEZ, T. L. R. Terapia Nutricional na Hipercolesterolemia. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, v. 7, n. 4, 1997.
- DANIEL, O.; MEIER, M. S.; SCHLATER, J.; FRISCHKNECHT, P. Selected phenolics compounds in cultivated plants: ecologic functions, health implications and modulation by pesticides. *Environ Health Perspect.*, v. 107, p. 109-114, Feb 1999. Supplement 1.

- DEMYTTENAERE, K.; BRUFFAERTS, R.; POSADA-VILLA, J.; GASQUET, I.; KOVESH, V.; LEPINE, J. P.; ANGERMEYER, M. C.; BERNERT, S.; DE GIROLAMO, G.; MOROSINI, P.; POLIDORI, G.; KIKKAWA, T.; KAWAKAMI, N.; ONO, Y.; TAKESHIMA, T.; UDA, H.; KARAM, E. G.; FAYYAD, J. A.; KARAM, A. N.; MNEIMNEH, Z. N.; MEDINA-MORA, M. E.; BORGES, G.; LARA, C.; DE GRAAF, R.; ORMEL, J.; GUREJE, O.; SHEN, Y.; HUANG, Y.; ZHANG, M.; ALONSO, J.; HARO, J. M.; VILAGUT, G.; BROMET, E. J.; GLUZMAN, S.; WEBB, C.; KESSLER, R. C.; MERIKANGAS, K. R.; ANTHONY, J. C.; VON KORFF, M. R.; WANG, P. S.; BRUGHA, T. S.; AGUILAR-GAXIOLA, S.; LEE, S.; HEERINGA, S.; PENNELL, B. E.; ZASLAVSKY, A. M.; USTUN, T. B.; CHATTERJI, S.; WHO WORLD MENTAL HEALTH SURVEY CONSORTIUM. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA*, v. 291, n. 21, p. 2581-2590, Jun 2004.
- DHAWAN, K.; DHAWAN, S.; SHARMA, A. Passiflora: a review update. *J Ethnopharmacol.*, v. 94, n. 1, p. 1-23, Sept 2004.
- DHAWAN, K.; KUMAR, S.; SHARMA, A. Anti-anxiety studies on extracts of Passiflora incarnata Linneaus. *J Ethnopharmacol.*, v. 78, n. 2-3, p.165-170, Dec 2001.
- GRAF, B. A.; MILBURY, P. E.; BLUMBERG, J. B. Flavonols, flavones, flavanones, and human health: epidemiological evidence. *J Med Food*, v. 8, n. 3, p. 281-290, Fall 2004.
- GUARALDO, L.; CHAGAS, D. A.; KONNO, A. C.; KORN, G. P.; PFIFFER, T.; NASELLO, A. G. Hydroalcoholic extract and fractions of *Davilla rugosa* poiret: effects on spontaneous motor activity and elevated plus-maze behavior. *J Ethnopharmacol.*, v. 72, n. 1-2, p. 61-67, Sept 2000.
- HASSIMOTO, N. M. A.; LAJOLO, F. M. Antioxidant status in rats after long-term intake of anthocyanins and ellagitannins from blackberries. *J Sci Food Agric.*, v. 91, n. 3, p. 523-531, Feb 2011.
- HAVSTEEN, B. H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Therapeut.*, v. 96, n. 2-3, p. 67-202, Nov-Dec 2002.
- HORST, M. A.; LAJOLO, F. M. Biodisponibilidade de compostos bioativos de alimentos. 2007. Disponível em: <<http://www.fcf.usp.br/Ensino/Graduacao/ Disciplinas/ Exclusivo/ Inserir/ Anexos/ LinkAnexos/Biodisponibilidade.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2010.
- HUDTHAGOSOL, C.; HADDAD, E. H.; MCCARTHY, K.; WANG, P.; ODA, K.; SABATÉ, J. Pecans acutely increase plasma postprandial antioxidant capacity and catechins and decrease LDL oxidation in humans. *J Nutr.*, v. 141, n. 1, p. 56-62, Jan 2011.
- HUEN, M. S. Y.; HUI, K. M.; LEUNG, J. W. C.; SIGEL, E.; BAUR, R.; WONG, T. F.; XUE, H. Naturally occurring 2'-hydroxyl-substituted flavonoids as high-affinity benzodiazepine site ligands. *Biochem Pharmacol.*, v. 66, n. 12, p. 2397-2407, Dec 2003.
- JOHNSTON, G. A. R.; BEART, P. M. Flavonoids: some of the wisdom of sage? *Brit J Nutr.*, v. 142, n. 5, p. 809-810, Jul 2004.
- KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. *Principles of neural science*. 4. ed. New York: McGraw-Hill, 2000. 1414 p.
- KUMAR, S.; SHARMA, A. Anti-anxiety activity studies on homoeopathic formulations of Turnera aphrodisiaca ward. *Evid Based Complement Alternat Med.*, v. 2, n. 1, p. 117-119, Mar 2005.
- KUMAR, S.; SHARMA, A. Apigenin: the anxiolytic constituent of *Turnera aphrodisiaca*. *Pharmaceutical Biol.*, v. 44, n. 2, p. 84-90, 2006.
- LAKHAN, S. E.; VIEIRA, K. F. Nutritional therapies for mental disorders. *Nutr J.*, v. 7, n. 2, Jan 2008.

- LIAO, J. F.; HUNG, W. Y.; CHEN, C. F. Anxiolytic-like effects of baicalein and baicalin in the Vogel conflict test in mice. *Eur J Pharmacol.*, v. 464, n. 2-3, p. 141-146, Mar 2003.
- LIAO, J. F.; JAN, Y. M.; HUANG, S. Y.; WANG, H. H.; YU, L. L.; CHEN, C. F. Evaluation with receptor binding assay on the water extracts of ten CNS-active Chinese herbal drugs. *Proc Nat Sci Counc Repub China B*, v. 19, n. 3, p. 151-158, Jul 1995.
- MAHAR, D. K. M.; HUMPHREYS, J. E.; WEBSTER, L. O.; WRING, S. A.; SHAMPINE, L. J.; SERABJITSINGH, C. J.; ADKISON, K. K.; POLLI, J. W. Passiver permeability and P-glycoprotein-mediated efflux differentiate central nervous system (CNS) and non-CNS marketed drugs. *J Pharmacol Exp Ther.*, v. 303, n. 3, p. 1029-1037, Dec 2002.
- MEDINA, J. H.; VIOLA, H.; WOLFMAN, C. Overview – flavonoids: a new family of benzodiazepine receptor ligands. *Neurochem Res.*, v. 22, n. 4, p. 419-425, Apr 1997.
- MIDDLETON, E. J. Effect of plant flavonoids on immune and antiinflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol.*, v. 439, p. 175-182, 1998.
- NAGATA, C.; TAKATSUKA, N.; KAWAKAMI, N.; SHIMIZU, H. Soy product intake and hot flashes in Japanese women: results from a community-based prospective study. *Am J Epidemiol.*, v. 153, n. 8, p. 790-793, Apr 2001.
- NASSIRI-ASL, M.; SHARIATI-RAD, S.; ZAMANSOLTANI, A. Anticonvulsive effects of intracerebroventricular administration of rutin in rats. *Psychopharmacol Biol Psychiatry*, v. 32, n. 4, p. 989-993, Jan 2008.
- NASSIRI-ASL, M.; SHARIATI-RAD, S.; ZAMANSOLTANI, F. Anticonvulsivant effects of aerial parts of *Passiflora incarnata* extract in mice: involvement of benzodiazepine and opioid receptors. *BMC Complement Altern Med.*, v. 7, p. 26, Aug 2007.
- PARÉ, P. Biological activity and future directions for flavonoids. In: 2000 YEARS OF NATURAL PRODUCTS RESEARCH – PAST, PRESENT AND FUTURE, Amsterdam, 1999. *Proceedings...* Netherlands, Amsterdam: Phytoconsult, 1999.
- RAMIREZ, M. R.; IZQUIERDO, I.; DO CARMO BASSOLS RASEIRA, M.; ZUANAZZI, J. A.; BARROS, D.; HENRIQUES, A. T. Effect of lyophilised *Vaccinium* berries on memory, anxiety and locomotion in adult rats. *Pharmacol Res.*, v. 52, n. 6, p. 457-462, Dec 2005.
- SALGUEIRO, J. B.; ARDENGUI, P.; DIAS, M.; FERREIRA, M. B.; IZQUIERDO, I.; MEDINA, J. H. Anxiolytic natural and synthetic flavonoid ligands of the central benzodiazepine receptor have no effect on memory tasks in rats. *Pharmacol Biochem Behav.*, v. 58, n. 4, p. 887-891, Dec 1997.
- SKIBOLA, C. F.; SMITH, M. T. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free Radic Bio Med.*, v. 29, n. 3-4, p. 375-383, Aug 2000.
- SOROND, F. A.; LIPSITZ, L. A.; HOLLENBERG, N. K.; FISHER, N. D. L. Cerebral blood flow response to flavanol-rich cocoa in healthy elderly humans. *Neurology Dis Treat.*, v. 4, n. 2, p. 433-440, Apr 2008.
- VIOLA, H.; WASOWSKI, C.; LEVI DE STEIN, M.; WOLFMAN, C.; SILVEIRA, R.; DAJAS, F.; MEDINA, J. H.; PALADINI, A. C. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med.*, v. 61, n. 3, p. 213-216, Jun 1995.
- WATANABE, C. M.; WOLFFRAM, S.; ADER, P.; RIMBACH, G.; PACKER, L.; MAGUIRE, J. J.; SCHULTZ, P. G.; GOHIL, K. The in vivo neuromodulatory effects of the herbal medicine *Ginkgo biloba*. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 98, n. 12, p. 6577-6580, Jun 2001.
- WOLFMAN, C.; VIOLA, H.; PALADINI, A.; DAJAS, F.; MEDINA, J. H. Possible anxiolytic effects of chrisin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. *Pharmacol Biochem Behav.*, v. 47, n. 1, p. 1-4, Jan 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The world health report 2002*. WHO, 2002.

WURTMAN, R. J.; O'ROURKE, D.; WURTMAN, J. J. Nutrient imbalances in depressive disorders. Possible brain mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.*, v. 575, p. 75-82, Dec 1989.

YOUSSEF, K. A.; SHUKITT-HALE, B.; JOSEPH, J. A. Flavonoids and the brain: interactions at the blood-brain barrier and their physiological effects on the Central Nervous System. *Free Rad Biol Med.*, v. 37, n. 11, p. 1683-1693, Dec 2004.

YOUNG, S. N. Clinical nutrition: 3. The fuzzy boundary between nutrition and psychopharmacology. *CMAJ*, v. 166, n. 2, p. 205-209, Jan 2002.

YOUNG, S. N. Folate and depression – a neglected problem. *J Psychiatry Neurosci.*, v. 32, n. 2, p. 80-82, Mar 2007.

Recebido para publicação em 09/11/10.

Aprovado em 07/06/11.