

FLAVONÓIDES NA DOENÇA CARDIOVASCULAR

Minetto CN¹

¹ Nutricionista

carla_minetto@hotmail.com

Resumo

Os flavonóides são anti-oxidantes polifenólicos encontrados nos alimentos, principalmente nas verduras, frutas e também em bebidas como vinho e chá. Têm se tornado cada vez mais evidentes devido aos efeitos benéficos à saúde, sendo destacada a sua função nas doenças cardiovasculares, uma vez que inibem a oxidação das LDL, diminuindo a aterogenicidade e conseqüentemente, o risco de doença coronária, além de sua ação antioxidante. Pertencem a um grande grupo de polifenóis, o qual pode ser dividido em mais de 10 subclasses diferentes, incluindo flavanas, flavanonas, flavonas, flavonóis, isoflavonas e antocianinas.

No entanto, ainda não é claro quais componentes ou combinação de componentes dos flavonóides são protectores e qual é o seu mecanismo de acção.

Estudos epidemiológicos conduzidos na Holanda e Finlândia têm mostrado uma relação inversa entre o consumo de flavonóides e a ocorrência de doenças cardíacas, mas os resultados ainda não são claros. Dados sobre determinadas classes de flavonóides e seus efeitos sobre o risco para doença cardiovascular são poucos.

Portanto, este trabalho, elaborado a partir de uma revisão bibliográfica, visa demonstrar os efeitos dos flavonóides na doença cardiovascular, verificando se é possível diminuir os níveis de concentrações lipídicas plasmáticas e actuar como antioxidantes evitando assim a aterogenicidade, aterosclerose.

Palavras-chave:

Anti-oxidantes; Doença cardiovascular; Flavonóides.

Abstract

Flavonoids are polyphenolic antioxidants found in foods, mainly vegetables, fruits and also in beverages such as wine and tea. They have become increasingly noticed due to their beneficial health effects, and its role in cardiovascular diseases has been highlighted, since they inhibit the oxidation of LDL by reducing the atherogenicity and hence the risk of coronary heart disease in addition to its antioxidant action. They belong to a large group of polyphenols, which can be divided into more than 10 different subclasses, including flavans, flavanones, flavones, flavonols, isoflavones and anthocyanins.

However, it remains unclear which components or combination of components of flavonoids are protective and what is their mechanism of action.

Epidemiological studies conducted in the Netherlands and Finland have shown an inverse relationship between intake of flavonoids and the occurrence of heart disease, but the results are not yet clear. Data on certain classes of flavonoids and their effects on the risk for cardiovascular disease are few.

Therefore, this study, drawn from a literature review, aims to demonstrate the effects of flavonoids on cardiovascular disease, making sure that it is possible to decrease the levels of plasma lipid concentrations and act as antioxidants thus avoiding atherogenicity, atherosclerosis.

Keywords:

Antioxidants; Cardiovascular disease; Flavonoids.

INTRODUÇÃO

Em 1936, os cientistas húngaros Rusznyak e Szent-Györgyi demonstraram que a ingestão de 2 flavonóides derivados dos cítricos diminuía a permeabilidade e a fragilidade capilar em humanos. Os flavonóides se denominaram inicialmente de vitamina P e também vitamina C2, visto que algumas das substâncias pertencentes a esta classe apresentavam propriedades semelhantes à vitamina C. Dada a não confirmação

destas substâncias como vitamina, esta classificação foi abandonada em 1950, porém o interesse nos flavonóides ressurgiu devido a possíveis ligações com as doenças cardiovasculares e o cancro^{1,2}.

Os flavonóides constituem substâncias aromáticas contendo 15 átomos de carbono (C_{15}) no seu esqueleto básico. Este grupo de compostos polifenólicos apresenta uma estrutura comum caracterizada por dois anéis aromáticos e um heterociclo oxigenado, formando um sistema $C_6-C_3-C_6$. Actualmente, já foram identificadas mais de 8.000 substâncias pertencentes a este grupo. São divididos em subclasses, incluindo: flavanas, flavanonas, flavonas, flavonóis, isoflavonas e antocianinas³.

Exemplos de fontes de flavonóides são: frutas, verduras, vinho, chá verde, chá preto, cacau e soja. Ainda não há uma recomendação oficial da quantidade de flavonóides que deve ser ingerida para ser benéfica à saúde^{4,5}.

A hipótese de que os flavonóides previnem doenças cardíacas recebeu um impulso quando Hertog et al. relataram uma associação inversa entre a ingestão do flavonol quercetina e mortalidade coronária em homens em Zutphen, nos Países Baixos⁶.

Um estudo publicado no *American Journal of Clinical Nutrition* em que foram avaliadas mais de 34 mil mulheres pós-menopáusicas permitiu estabelecer uma relação entre consumo elevado de flavonóides e menor incidência de algumas doenças cardiovasculares⁷.

ACTIVIDADES ANTIOXIDANTES

As células dos organismos vivos possuem dois sistemas de defesa contra os danos produzidos pelos radicais livres, sendo o primeiro um sistema de defesa enzimático, constituído pelas enzimas dismutase do superóxido, peroxidase da glutatona, reductase da glutatona e catalase e o segundo um sistema de defesa não enzimático, constituído por antioxidantes da dieta, como a vitamina E e a glutatona².

A situação de desequilíbrio entre a formação de espécies com poder oxidante e a sua destruição denomina-se stresse oxidativo e pode conduzir a um metabolismo anormal, à perda de funções fisiológicas, a doenças e, inclusivamente, à morte².

Existem duas classes de compostos responsáveis pela situação de stresse oxidativo, sendo elas os radicais livres e as espécies reactivas de oxigénio (ROS). Os alvos biológicos principais são as proteínas, cuja oxidação conduz à perda de função ou à degradação prematura, os lipídeos, cuja oxidação altera as propriedades físicas das membranas celulares e o ADN, cuja oxidação pode conduzir a mutações genéticas, a síntese proteica anormal, a alterações na expressão génica, a apoptose e à morte celular².

A oxidação de lipídeos no sangue agride as paredes das artérias e veias, facilitando o acúmulo desses lipídeos, com consequente aterosclerose, podendo causar trombose, enfarte ou acidente vascular cerebral. Os componentes celulares não são protegidos totalmente por antioxidantes endógenos, porém é bem estabelecido que antioxidantes obtidos da dieta, como os flavonóides, são de tamanha importância para a defesa apropriada contra oxidação e portanto, na manutenção da saúde⁸.

A melhor propriedade dos flavonóides é a sua capacidade de agir como antioxidantes⁴. O pó de cacau e extractos de cacau têm demonstrado uma capacidade antioxidante melhor do que outros alimentos ricos em flavonol, como o chá verde e o chá preto, vinho tinto, alho e morango⁹. Os flavonóides podem prevenir as lesões causadas por radicais livres de várias maneiras⁴.

A primeira é o sequestro directo de radicais livres. Os flavonóides são oxidados pelos radicais, resultando em um radical mais estável e menos reactivo. Em outras palavras, os flavonóides estabilizam as espécies reactivas de oxigénio por meio da reacção com os compostos reactivos do radical. A capacidade de sequestrar pode ser relacionada com a capacidade de inibir a actividade da enzima oxidase da xantina. Assim os flavonóides podem inibir a oxidação das LDL in vitro. As flavonas e as catequinas parecem ser os flavonóides mais potentes em proteger o corpo contra as espécies reactivas de oxigénio⁴.

Outra maneira ocorre quando diversos flavonóides, inclusive a quercetina, reduzem as lesões provocadas pela isquemia-reperfusão, mediante à interferência na actividade da sintetase do óxido nítrico. A lesão pelo óxido nítrico ocorre, na maior parte, através da formação de peroxinitritos, que oxidam as LDL, resultando em lesão irreversível da membrana celular⁴.

A via da oxidase da xantina tem sido implicada como uma importante rota na lesão oxidativa dos tecidos. Na fase de reperfusão, a oxidase da xantina reage com o oxigénio molecular, liberando radicais livres iões superóxido. Pelo menos dois flavonóides, quercetina e sibilina inibem a actividade da oxidase da xantina, resultando em diminuição da acção oxidativa⁴.

Durante o processo de isquemia e inflamação, vários mediadores derivados de endotélio vascular e factores de complemento podem causar a adesão de leucócitos na parede vascular, estimulando a desgranulação dos neutrófilos. Como resultado, mediadores oxidantes e inflamatórios são libertados, resultando em danos tecidulares. A administração oral de frações de flavonóides purificados tem sido reportada como causadora de diminuição do número de leucócitos imobilizados durante a reperfusão. Alguns flavonóides também podem inibir a desgranulação dos neutrófilos, levando a uma resposta inflamatória reduzida⁴.

EFEITOS CLÍNICOS

Uma série de ensaios de alta qualidade com alimentos ricos em flavonóides apresentaram evidências de um efeito benéfico na pressão arterial, na vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD) e nos lipídeos plasmáticos, o que é um indicador relevante na saúde cardiovascular, conforme será descrito nas próximas subseções⁴.

Efeitos na pressão arterial

Os flavonóides são inversamente relacionados à mortalidade por doença coronária cardíaca e possivelmente protegem contra o enfarte do miocárdio. É possível que seus efeitos antioxidantes sejam responsáveis, pelo menos em parte, por este efeito protector. Os flavonóides actuam relaxando os músculos do sistema vascular, contribuindo assim para reduzir a pressão arterial e melhorar a circulação em geral³.

O programa *US National High Blood Pressure Education* estima que uma redução de 5 mgHg na pressão arterial sistólica se traduz numa redução de 14% de mortes por ataque súbito, 9% de mortes por doenças cardíacas e 7% na mortalidade total¹⁰.

Estudos experimentais têm demonstrado que a administração de produtos à base de uva (como extracto da casca da uva e vinho tinto) em ratos de laboratório está associada com a redução na pressão sanguínea. Em estudos com humanos, uma redução significativa na pressão arterial sistólica e diastólica foi verificada após ingestão de suco de uva¹⁰.

O mecanismo que pode explicar o efeito hipotensivo observado com os flavonóides estaria relacionado à capacidade destes de promover a liberação de óxido nítrico pelo endotélio vascular, um composto que tem efeitos vasorelaxantes e anti-agregantes e que ao longo do tempo induz a expressão de genes protetores para o sistema cardiovascular. Tem sido proposto que o vinho pode regular a sintetase do óxido nítrico do endotélio através de factores transcripcionais e pós-transcripcionais¹⁰.

Grassi et al¹¹ reportaram que o consumo de chocolate preto melhora o metabolismo da glicose e diminui a pressão arterial. Foram estudados 15 adultos saudáveis com uma dieta típica italiana que foram suplementados diariamente com 100 g de chocolate preto ou 90 g de chocolate branco, sendo que os 2 providenciavam 480 kcal. O conteúdo de flavonóides no chocolate preto e no chocolate branco era de 500 e 0 mg, respectivamente. Os autores verificaram que a suplementação de chocolate preto estava associada com melhora na resistência a insulina e diminuição da pressão arterial sistólica.

Um estudo realizado por Hooper et al.¹² mostrou que a ingestão aguda e crônica de chocolate e cacau teve um efeito benéfico sobre a pressão arterial sistólica e diastólica; que a proteína isolada de soja (mas não outros grupos de soja) reduziu a pressão arterial diastólica; e que o consumo agudo de chá preto aumentou a pressão arterial sistólica e diastólica independente da cafeína.

Hertog et al.⁵ avaliaram 1900 homens do Reino Unido durante 14 anos, e não obtiveram uma associação entre flavonóides ou ingestão de chá com a incidência de doenças cardiovasculares isquêmicas. Pelo contrário, a doença cardíaca e a mortalidade total subiram com a ingestão de chá. Há duas explicações para este aumento: a) que a proteína do leite usado no chá formava complexos com os flavonóides e inibiam a sua absorção, b) confundimento pelos factores de estilo de vida, sendo que os maiores consumidores de chá tendiam a ser trabalhadores manuais; eles fumavam mais, consumiam menos álcool e comiam mais gorduras saturadas¹³.

Efeitos nos lipídeos plasmáticos

Trabalhos realizados em animais de experiência mostraram reduções nos lipídeos plasmáticos. Observou-se que a morina reduziu as concentrações dos triacilgliceróis plasmáticos em 65%, reduzindo também a gordura do fígado, mas aumentando as concentrações de HDL em 47%. Também reduziu o colesterol total em 30,9% e o LDL em 29,3%. Já a quercetina provocou a elevação plasmática de HDL em 28,6%¹⁴.

Estudos epidemiológicos demonstraram uma correlação inversa entre morte por doenças cardiovasculares e consumo moderado de bebidas alcoólicas¹⁵. O aumento sérico das HDL, nestes indivíduos, indica que o

consumo moderado de bebida alcoólica é o responsável por este efeito protector. Como exemplo, tem-se os flavonóides do vinho tinto implicados na protecção contra doenças cardiovasculares devido à diminuição da concentração sérica de LDL e inibição da agregação plaquetária. A suplementação de flavonóides com etanol para ratos reduziu a oxidação das LDL, sendo que o etanol sozinho tinha um efeito contrário. Já a suplementação de flavonóides na água não obteve nenhum efeito, indicando uma possível contribuição do etanol no metabolismo dos flavonóides¹¹. No entanto nenhuma redução de risco foi observada na alta ingestão de vinho ou em bebidas com vinho e outros álcoois, somente o consumo moderado de vinho foi associado com menor risco de mortalidade por todas as causas¹⁵.

Hooper et al.¹² mostraram que somente a proteína isolada de soja e o chá verde reduziram as LDL significativamente. Ancitocinas, chá preto, chocolate e cacau, vinho tinto ou uva, outros flavonóides e extrato de isoflavona não tiveram efeito sobre a concentração de LDL.

Efeitos na vasodilatação mediada pelo fluxo

A vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD) traduz a produção de óxido nítrico pelo endotélio em resultado da turbulência gerada pelo fluxo sanguíneo. Esta resposta fisiológica relevante é prejudicada na presença dos factores de risco coronariano e está correlacionada com respostas anormais na circulação coronariana; respostas anormais na artéria braquial predizem eventos cardiovasculares futuros em pacientes de alto e baixo risco¹⁶.

Diferentes grupos de flavonóides têm diferentes efeitos na FMD. Nos ensaios após a ingestão crónica apenas a proteína isolada de soja, extractos de isoflavona e o chocolate ou cacau mostraram efeitos na FMD, aumentando 1,77%, 0,94% e 1,45% respectivamente. Nos dados da ingestão aguda, somente o chocolate ou cacau melhorou a FMD¹².

Os flavonóides parecem influenciar a FMD por intermédio de efeitos na via de sinalização celular de resposta rápida que aumenta a produção de óxido nítrico. Vários estudos *in vitro* têm atribuído muitas propriedades aos flavonóides, incluindo efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios e efeitos na agregação plaquetária. Entretanto, muitos estudos *in vitro* não levaram em conta a biodisponibilidade ou o metabolismo dos flavonóides, e os efeitos observados podem não refletir situações *in vivo*¹².

Outro estudo mostrou que a ingestão aguda de chocolate aumentou o FMD em 4%¹.

Efeitos anti-ateroscleróticos

A oxidação das LDL tem um papel chave na patogénese da aterosclerose. Muitos estudos sugerem que os antioxidantes podem actuar diminuindo a oxidação das lipoproteínas e inibindo a progressão da aterosclerose¹⁷.

As LDL podem ser modificadas por radicais livres que oxidam os ácidos gordos polinsaturados na molécula de LDL. Partículas de LDL modificadas são facilmente absorvidas por macrófagos e tornam-se tóxicas para o endotélio dos vasos sanguíneos. Isso possibilita por fim, a formação de placas ateroscleróticas. Estudos *in vitro* demonstraram que os flavonóides inibem essa modificação oxidativa das LDL pelos macrófagos através de um desses 2 mecanismos: pela inibição da hidroxilação das LDL ou por oxidação preventiva do D-tocoferol, que está presente em lipoproteínas. As propriedades antioxidantes dos flavonóides podem ser benéficas à saúde, já que previnem a oxidação das LDL; uma vez oxidadas, acredita-se que as LDL são aterogénicas. Portanto, o bloqueio da oxidação das LDL, pode diminuir a formação de placas ateroscleróticas que reduzem a rigidez arterial, deixando as artérias mais susceptíveis aos estímulos endógenos de vasodilatação³.

Hertog et al.¹⁸ realizaram o primeiro estudo epidemiológico, com 805 homens com faixa etária entre 65 e 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 enfarte do miocárdio. Ao contrário de outros estudos, Sesso et al.¹⁹ não verificaram relação entre o alto consumo de flavonóides e a morte por doença cardiovascular em 38445 mulheres americanas, após excluírem factores de risco provenientes do estilo de vida e ingestão dietética.

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 têm efeitos na prevenção e no tratamento de doenças cardiovasculares. Entretanto, ainda há controvérsias sobre a biodisponibilidade, absorção e metabolismo dos flavonóides em humanos, pois seu estudo é complexo.

Os flavonóides presentes na dieta podem estar envolvidos na prevenção de doenças cardiovasculares, mas ainda existem algumas controvérsias, sendo necessários mais estudos para que todo o mecanismo de ação, a determinação da influência a longo prazo, a dosagem da quantidade ideal a fim de se obterem os efeitos desejados, a variação destes resultados dentro de diferentes populações, o possível sinergismo com outros constituintes da dieta bem como a sua presença nos alimentos seja esclarecida e sua eficácia comprovada.

REFERÊNCIAS

1. Geleijnse JM, Hollman PCH. Flavonoids and cardiovascular health: which compounds, what mechanisms? *Am J Clin Nutr* 2008; 88:12-3.
2. Silva MBS. Flavonóides com capacidade antioxidante. Disponível em: <<http://www.dq.fct.unl.pt/cadeiras/docinf/main/Trabalhos%20DI%20PDF/Artigo%20Marisa.pdf>> Acesso em: 27 Abr. 2009.
3. Araújo PWB, Júnior IJQ, Vasconcelos HD, et al. Flavonóides e Hipertensão. *Revista Brasileira de Hipertensão* 2005; 12(3):188-9.
4. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DEC, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PAM. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:418-25.
5. Hertog MG, Sweetnam PM, Fehily AM, Elwood PC, Kromhout D. Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men: the Caerphilly Study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1489-94.
6. Katan MB. Flavonoids and heart disease. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1542-3.
7. Mink PJ, Scrafford CG, Barraj LM, et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:895-909.
8. Silva ASB. Papel dos flavonóides nas doenças cardiovasculares. Disponível em: <http://www.nutrociencia.com.br/upload_files/arquivos/aline%20sayuri_flavon%C3%B3ides.pdf> Acesso em: 27 Abr. 2009.
9. Keen CL, Holt RR, Oteiza PI, Fraga CG, Schmitz HH. Cocoa antioxidants and cardiovascular health. *Am J Clin Nutr* 2005; 80(suppl):1S-6S.
10. Jimenez JP, Calixto FS. Grape products and cardiovascular disease risk factors. *Nutr Research Reviews* 2008; 21:158-173.
11. Grassi D, Lippi C, Necozione S, et al. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *Am J Clin Nutr* 2004; 81:611-4.
12. Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, et al. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:38-50.
13. Arts ICW, Hollman PCH. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(suppl):317S-25S.
14. Oliveira TT, Gomes SM, Nagem TG, et al. Efeito de diferentes doses de flavonóides em ratos hiperlipidêmicos. *Rev. Nutr. Campinas* 2002; 15(1):45-51
15. Renauld SC, Gueguen R, Conard P, et al. Moderate wine drinkers have lower hypertension-related mortality: a prospective cohort study in French men. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:621-5.
16. Vita JA. Polyphenols and cardiovascular disease: effects on endothelial and platelet function. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(suppl):292S-7S.
17. Moriel P, Andrade PM, Rodrigues D, et al. Antioxidants and LDL oxidizability in hyperlipidemic patients. *Rev. Bras Anal Clin* 1998; 30(4):176-80.
18. Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB. Content of potentially anticarcinogenic flavonoids in 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands. *J. Agr. Food Chem.*, v. 40, p. 2379-883, 1992.
19. Sesso HD, Gaziano JM, Liu S, et al. Flavonoid intake and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1400-8.