

FLAVONÓIS, FLAVONAS E ISOFLAVONAS: EVIDÊNCIAS CLÍNICAS RECENTES SOBRE EFEITOS FARMACOLÓGICOS E TOXICIDADE

Sofia Leão Sousa¹
Marcos Vilela Filho²
Vitória Alves Mariano Silva³
Antônio Sérgio Nakao de Aguiar⁴

RESUMO

Os metabólitos bioativos de plantas representam uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novos fármacos. Entre esses compostos, destacam-se os fenólicos, definidos pela presença de um grupo hidroxila ligado a um anel aromático. Dentro desse conjunto, os flavonoides constituem uma importante classe de metabólitos secundários, biossintetizados por vias especializadas e distribuídos em diversas subclasses, entre as quais se destacam flavonóis, flavonas e isoflavonas, reconhecidos pelo amplo espectro de atividades farmacológicas, incluindo ações antioxidante, anti-inflamatória e antitumoral. Este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico acerca de suas aplicações terapêuticas e potenciais efeitos adversos, com foco em estudos recentes. Para isso, efetuou-se uma busca em bases de dados científicas, incluindo apenas estudos originais publicados entre 2019 e 2025. Os resultados indicam que os flavonóis apresentam ação antioxidante, imunomoduladora e antiviral, com benefícios cardiovasculares e atividade antitumoral, embora possam ocasionar eventos adversos leves. As flavonas demonstram propriedades anti-inflamatórias, neuroprotetoras e antineoplásicas, com perfil de segurança favorável em modelos clínicos e pré-clínicos. Já as isoflavonas atuam como fitoestrógenos, contribuindo para o manejo de sintomas da menopausa e para a saúde óssea, além de exibirem citotoxicidade seletiva contra células tumorais, embora apresentem riscos potenciais em neoplasias hormônio-dependentes. De modo geral, essas subclasses de flavonoides apresentam expressivo potencial terapêutico para doenças inflamatórias, metabólicas e oncológicas, mas ainda requerem estudos clínicos mais robustos para confirmar sua eficácia e segurança em longo prazo.

Palavras-chave: flavonóis; flavonoides; efeitos farmacológicos; toxicidade.

INTRODUÇÃO

O uso de plantas na prática farmacêutica é amplamente reconhecido, pois seus metabólitos bioativos servem como base para o desenvolvimento de diversos medicamentos¹. Entre eles, destacam-se os compostos fenólicos, definidos por anéis aromáticos e grupos hidroxila, responsáveis por importante atividade antioxidante².

¹Graduanda do curso de Medicina, Universidade Evangélica de Goiás, <https://orcid.org/0009-0007-4219-0876>; sofialeaomed@gmail.com

²Graduando do curso de Medicina, Universidade Evangélica de Goiás, <https://orcid.org/0009-0007-3228-3534>; marcosvilelafilho13@gmail.com

³Graduanda do curso de Farmácia, Universidade Evangélica de Goiás, <https://orcid.org/0009-0004-0093-664X>; vitória_mariano2000@hotmail.com

⁴Doutorado, Universidade Evangélica de Goiás, <https://orcid.org/0000-0001-9410-9194>. antonio.aguiar@docente.unievangelica.edu.br

Os flavonoides, amplamente distribuídos em frutas, vegetais, chás, vinhos e cereais, constituem uma das principais classes desses metabólitos, sendo subdivididos em flavonóis, flavonas e isoflavonas³, dentre outros. Esses compostos apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, imunomoduladoras e anticancerígenas, contribuindo para a prevenção de doenças cardiovasculares⁴.

Apesar do potencial terapêutico, sua biodisponibilidade é limitada devido ao metabolismo rápido e à excreção acelerada⁵. Nesse cenário, estratégias como o uso de nanopartículas têm sido estudadas para otimizar sua eficácia biológica. Diante disso, esta revisão busca sintetizar os principais efeitos terapêuticos e adversos de três subclasses de flavonoides: flavonóis, flavonas e isoflavonas³.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão narrativa sobre os efeitos farmacológicos e adversos de flavonoides das subclasses flavonóis, flavonas e isoflavonas. As buscas foram conduzidas nas bases PubMed/MEDLINE, PubMed Central (PMC), LILACS/BVS, SciELO e Web of Science, utilizando descritores DeCS/MeSH e termos livres (*flavonoids*, *flavonols*, *flavones*, *isoflavones*, *application/aplicação*, *toxicity/toxicidade*), combinados por operadores booleanos.

Foram incluídos estudos originais publicados entre janeiro de 2019 e agosto de 2025, em português ou inglês, de acesso gratuito e com resumo disponível. A seleção ocorreu em três etapas: compilação inicial, remoção de duplicatas e triagem por título, resumo e texto completo, aplicando critérios de inclusão e exclusão. Excluíram-se revisões, estudos anteriores a 2019, trabalhos sem resumo, publicações pagas e artigos que não abordavam aplicações ou efeitos adversos das subclasses investigadas.

De cada estudo foram extraídos: subclasse e composto principal, ano e país, tipo de estudo, população ou modelo experimental, intervenção (dose, via e duração), aplicações e eventos adversos. A síntese foi organizada por subclasse e tipo de estudo, priorizando evidências clínicas e in vivo, sem deixar de considerar dados in vitro de relevância mecanística.

RESULTADOS

Após a triagem, foram obtidos vinte artigos clínicos (*in vivo*), os quais atenderam a todos os critérios, sendo incluídos na síntese artigos: nove sobre os flavonóis, sete sobre as flavonas e mais quatro sobre as isoflavonas.

• Flavonóis

Quercetina, rutina, morina, kaempferol e derivados (tamarixetina, vitexicarpina) destacaram-se por efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antivirais e cardioprotetores, modulando vias como NF- κ B e MAPK^{6,7}. Ensaios clínicos mostraram benefícios da quercetina na COVID-19 e da rutina na melhora do perfil lipídico em pacientes em hemodiálise^{8,9}. Morina e kaempferol apresentaram efeitos hepatoprotetores e neuroprotetores, mas exigem cautela em doses elevadas^{10,11}. Tamarixetina e vitexicarpina demonstraram atividade antitumoral seletiva em modelos pré-clínicos^{12,13}.

• Flavonas

Apigenina, luteolina, tangeretina e sinensetina exibiram propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, neuroprotetoras e antineoplásicas¹⁴. A luteolina melhorou a função endotelial e reduziu a neuroinflamação, enquanto a apigenina mostrou efeitos antifibróticos e nefroprotetores, embora com risco de interação medicamentosa¹⁴. Tangeretina apresentou ação anti-inflamatória em modelos de asma e sinensetina inibiu a proliferação em câncer de pulmão, ambas com perfil de segurança favorável^{15,16}.

• Isoflavonas

Genisteína, daidzeína e biochanina A, abundantes em leguminosas, atuaram como fitoestrógenos, auxiliando no manejo da menopausa, prevenção da osteoporose e melhora do perfil lipídico¹⁷. Ensaios também indicaram potencial citotóxico contra linhagens tumorais, associado a forte efeito antioxidante. No entanto, altas doses podem causar desconforto gastrointestinal e estimular neoplasias hormônio-dependentes em indivíduos predispostos¹⁸.

CONCLUSÃO

Os flavonoides das subclasses flavonóis, flavonas e isoflavonas demonstram amplo potencial terapêutico, com efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, metabólicos e antitumorais, além de aplicações relevantes na saúde cardiovascular, neuroproteção e manejo de sintomas da menopausa. Apesar do perfil de segurança geralmente favorável, foram observados eventos adversos leves e riscos associados a doses elevadas ou uso prolongado, reforçando a necessidade de cautela clínica. Assim, os resultados indicam que essas subclasses constituem fontes promissoras para intervenções farmacológicas, mas demandam ensaios clínicos mais robustos para confirmar eficácia, segurança e possíveis interações medicamentosas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- DU, B.; XU, B. Natural bioactive compounds exerting health-promoting effects by ameliorating oxidative stress. **Antioxidants**, v. 14, n. 1, p. 85, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox14010085>. Acesso em: 26 ago. 2025.
- 2- CHEN, L. et al. Absorption, metabolism and bioavailability of flavonoids: a review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 28, p. 7730-7742, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1917508>. Acesso em: 26 ago. 2025.
- 3- MORAES, G. V.; JORGE, G. M.; GONZAGA, R. V.; SANTOS, D. A. dos. Potencial antioxidante dos flavonoides e aplicações terapêuticas. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, e238111436225, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36225>. Acesso em: 26 ago. 2025.
- 4- LEJEUNE, T. M. et al. Mechanism of action of two flavone isomers targeting cancer cells with varying cell differentiation status. **PLoS One**, v. 10, n. 11, e0142928, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142928>. Acesso em: 26 ago. 2025.
- 5- HOSKIN, D. W.; COOMBS, M. R. P. Editorial: immune modulation by flavonoids. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.899577>. Acesso em: 20 ago. 2025.
- 6- MELAIBARI, M. et al. Anti-Fibrotic Efficacy of Apigenin in a Mice Model of Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Fibrosis by Modulation of Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrogenesis: a Preclinical Study. **Biomedicines**, v. 11, n. 5, p. 1342, 2 maio 2023. Acesso em: 20 ago. 2025
- 7- OBAID, H. et al. The Role of Quercetin, a Flavonoid in the Management of Pathogenesis through Regulation of Oxidative Stress, Inflammation, and Biological Activities. **Biomolecules**, v. 15, n. 1, p. 151–151, 20 jan. 2025. Acesso em: 20 ago. 2025

- 8- FRANCESCO DI PIERRO et al. Quercetin as a Possible Complementary Agent for early-stage COVID-19: Concluding Results of a Randomized Clinical Trial. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 13 jan. 2023. Acesso em: 20 ago. 2025
- 9- MATHRANI, A.; YIP, W. Rutin: therapeutic potential and recent advances in pharmacological and biomedical applications. **Antioxidants**, v. 12, n. 2, p. 395, 2023. DOI: 10.3390/antiox12020395. Acesso em: 20 ago. 2025.
- 10- AKARAS, N. et al. Morin attenuates diclofenac-induced hepatocellular death injury via Nrf2/HO-1/NQO1, Beclin-1/LC3A/LC3B and p53/Bax/Caspase signalling pathways. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 39, n. 6, e70372, 2025. DOI: 10.1002/jbt.70372. Acesso em: 20 ago. 2025.
- 11- AKIYAMA, M. et al. Safety and tolerability of daily oral intake of kaempferol aglycone in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Food Science & Nutrition**, v. 11, n. 8, p. 4080–4089, 2023. DOI: 10.1002/fsn3.3429. Acesso em: 20 ago. 2025.
- 12- OUYANG, Peng et al. Tamarixetin suppresses colorectal cancer progression by targeting DPP7-mediated WNT3A/ β -catenin signalling pathway. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 29, e70787, 2025. DOI: 10.1111/jcmm.70787. Acesso em: 10 set. 2025
- 13- YUN, Hyung-Mun et al. Vitexicarpin induces apoptosis and inhibits metastatic properties via the AKT-PRAS40 pathway in human osteosarcoma. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 7, p. 3582, 2024. DOI: 10.3390/ijms25073582. Acesso em: 10 set. 2025
- 14- LI, X. et al. The Genotoxicity Potential of Luteolin Is Enhanced by CYP1A1 and CYP1A2 in Human Lymphoblastoid TK6 Cells. **Toxicology Letters**, v. 344, p. 58–68, 15 jun. 2021. Acesso em: 20 ago. 2025
- 15- CAO, Zhi et al. Tangeretin alleviates allergic airway inflammation by suppressing NF- κ B and STAT3 signaling pathways in asthma. **Frontiers in Immunology**, v. 15, 2024, p. 136–150. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1362213. Acesso em: 10 set. 2025.
- 16- XIE, Xiaomeng et al. Identification of sinensetin as a selective inhibitor for mitogen-activated protein kinase kinase 6 and an anticancer agent for non-small cell lung cancer. **American Journal of Cancer Research**, v. 15, n. 1, p. 113-126, 2025. DOI: 10.62347/RGZG2120. Acesso em: 10 set. 2025
- 17- ABOUSHANAB, Saied A. et al. Antioxidant and cytotoxic activities of kudzu roots and soy molasses against pediatric tumors and phytochemical analysis of isoflavones using HPLC-DAD-ESI-HRMS. **Plants**, v. 11, n. 6, p. 741, 2022. DOI: 10.3390/plants11060741. Acesso em: 10 set. 2025
- 18- KHAPRE, S.; DESHMUKH, U.; JAIN, S. The Impact of Soy Isoflavone Supplementation on the Menopausal Symptoms in Perimenopausal and Postmenopausal Women. **Journal of mid-life Health**, v. 13, n. 2, p. 175–184, 2022. Acesso em: 20 ago. 2025