

## **APLICAÇÕES DOS FLAVONÓIDES EM BIOTECNOLOGIA: PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS E APLICAÇÕES NANOTECNOLÓGICAS**

### **Emanuel Airton de Oliveira Farias**

Graduado em Engenharia de Pesca e Mestrando em Biotecnologia. Tem experiência em botânica aquática e biotecnologia, mais precisamente na área de nanotecnologia, atuando no desenvolvimento de novos materiais e sistemas eletroquímicos para uso em diagnósticos (emanuel16airton@gmail.com)

### **Thais Danyelle Santos Araujo**

Graduada em Engenharia de Pesca e Mestranda em Biotecnologia. Tem experiência em botânica aquática, sistemas de cultivo de peixes, microbiologia e desenvolvimento de métodos de índice de qualidade para avaliação do grau de frescor de pescados (thays.danyelle@gmail.com)

---

### **RESUMO**

Moléculas bioativas extraídas de plantas têm recebido grande atenção nos últimos anos devido o impacto que as mesmas podem causar na área médica, farmacêutica, no ramo alimentício e outras áreas da biotecnologia. Nesse contexto, os flavonóides destacam-se por estarem presentes em todo o reino vegetal e por apresentarem como sua principal característica a sua atividade antioxidante. Muitos estudos têm avançado na busca de novas propriedades presentes nos flavonóides, e a partir disso várias novas aplicações têm sido propostas para esses compostos. Atualmente sabe-se que além de suas propriedades antioxidantes, diversos outros efeitos biológicos já foram descritos para os flavonóides, tais como: atividade antimicrobiana, antiinflamatória, anticâncer, antitumoral, cardioproteção, antiAlzheimer, neuroprotetora, dentre outras. Diante da enorme aplicabilidade dessas biomoléculas, recentemente a biotecnologia tem proposto diversas novas aplicações para os flavonóides como, por exemplo, na produção de fármacos, biomateriais, sensores e biossensores e ainda em sistemas nanoparticulados para a entrega de drogas. Neste sentido, a presente revisão buscou fazer um apanhado geral da aplicabilidade dos compostos flavonóides dentro da biotecnologia, em especial, nas áreas de saúde e nanotecnologia.

**PALAVRAS-CHAVE:** Flavonóides na saúde; Efeitos biológicos dos flavonóides; Sensores e biossensores de flavonóides; Flavonóides na nanotecnologia;

### **APPLICATIONS OF FLAVONOIDS IN BIOTECHNOLOGY: THERAPEUTIC PROPERTIES AND NANOTECHNOLOGICAL APPLICATIONS**

### **ABSTRACT**

Bioactive molecules extracted from plants have received great attention in recent years because of the impact that these molecules can cause the area medical, pharmaceutical, food industry and other areas of biotechnology. In that context, the flavonoids are noted for being present throughout the plant kingdom and for offering as its main feature its antioxidant activity. Many studies have advanced in the search for new properties present in flavonoids, and several new applications have been proposed for these compounds. It is now known that in addition to its antioxidant properties, several other biological effects have been described for flavonoids, such as antimicrobial activity, anti-inflammatory, anti-

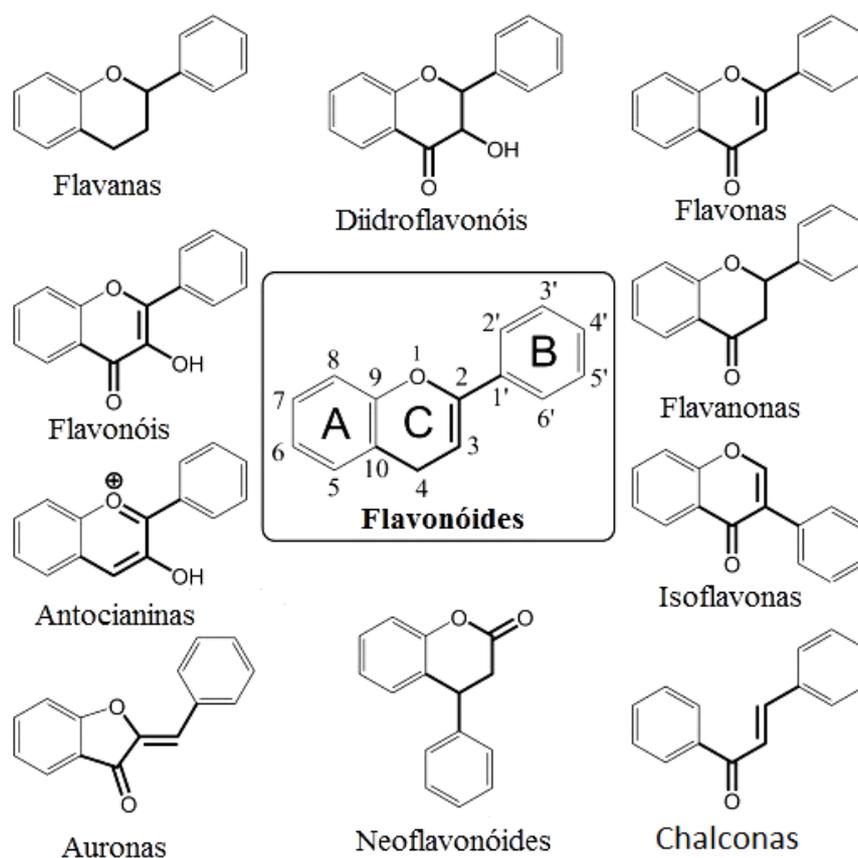
cancer, anti-tumor, cardioprotective, anti-Alzheimer, neuroprotective, among others. Given the enormous applicability these biomolecules, recently biotechnology has proposed several new applications for flavonoids such as, for example, in the production of new pharmaceuticals, biomaterials, production of sensors and biosensors and still systems nanoparticulate for drug delivery. In this sense, the present review aimed to give an overview of the applicability of flavonoid compounds in biotechnology, especially in the areas of health and nanotechnology.

**KEYWORDS:** Flavonoids in health; Biological effects of flavonoids; Sensors and biosensors of flavonoids; Flavonoids in nanotechnology.

## **APLICAÇÕES DOS FLAVONÓIDES EM BIOTECNOLOGIA: PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS E APLICAÇÕES NANOTECNOLÓGICAS**

### **INTRODUÇÃO**

Os flavonóides representam os polifenóis naturais mais diversificados e estudados, os quais estão abundantemente presentes no reino vegetal, ocorrendo em vários tecidos vegetais, tais como, legumes, cereais, cascas, raízes, caules, flores, frutos etc. (TARAHOVSKY et al., 2014; FERRAZZANO et al., 2011; MIDDLETON JR, 1998). Os flavonóides são conhecidos como metabolitos secundários envolvidos na defesa química das plantas contra diversos predadores (BORCHARDT et al., 2008). Quimicamente, moléculas fenólicas consistem em um ou mais anéis aromáticos portadores de um ou mais grupos hidroxilas. A estrutura geral dos flavonóides (Figura 1) consiste em dois anéis aromáticos (A e B) ligados por três átomos de carbono que formam um heterociclo oxigenado (anel C) (MANACH et al., 2004). Em geral, os flavonóides são geralmente descritos pela fórmula  $C_6-C_3-C_6$  (WILLIAMS, 1995) e a sua classificação baseia-se nas diferenças estruturais dos três átomos de carbono que ligam os anéis aromáticos. As características da cadeia  $C_3$  estão associadas com a presença ou ausência de ligação dupla, a presença de uma porção carbonila ou carboxila, e a possibilidade de formação de um anel penta ou hexagonal (anel C), Figura 1. Atualmente existem 10 classes de flavonóides, as quais totalizam conjuntamente mais de 8.000 flavonóides descritos (FERRAZZANO et al., 2011).



**Figura 1.** Classificação dos flavonóides com base na estrutura da cadeia de carbono C<sub>2</sub>—C<sub>4</sub> (em negrito). Um exemplo típico de enumeração de átomos de carbono é apresentado no centro da Figura (Figura traduzida e adaptada de TARAHOVSKY et al. 2014).

Os flavonóides têm despertado grande interesse na biotecnologia devido sua influência positiva sobre a saúde humana através da contribuição com o seu potencial terapêutico através de suas propriedades antiinflamatória, anticancerígena, antiviral, antiparasitária, atividade bactericida, dentre outras, que podem revelar maior eficácia do que os medicamentos convencionais (TARAHOVSKY et al., 2014). Além disso, os flavonóides podem potencializar a ação de outras drogas (GARCIA et al., 2012; FERRAZZANO et al., 2011) e têm sido descritos como menos tóxicos e ainda produzem menos efeitos secundários do que derivados produzidos a partir de outros compostos naturais. No entanto, semelhante a qualquer produto químico, cabe aqui ressaltar que, doses elevadas de flavonóides podem ser prejudiciais. Não existem muitos estudos sobre os possíveis efeitos colaterais que podem ser desencadeados pela ingestão de flavonóides (EBRAHIMI e SCHLUESENER, 2012), mas doses elevadas de flavonóides purificados – como são muitas vezes sugeridas pelos farmacêuticos, deve ser objeto de preocupação e de maior investigação (EGERT e RIMBACH, 2011).

Estudos recentes têm demonstrado o enorme potencial dos flavonóides como recursos provenientes de fontes naturais, para o emprego em diversos ramos da biotecnologia. Seja na produção de medicamentos para o tratamento de diversos tipos de doenças em humanos (FUGH-BERMAN e MYERS, 2004; VENKATACHALAM et al., 2012), bioprodução através de microrganismos para a produção de flavonóides em larga escala (XIAO et al., 2014), ou ainda com o auxílio da nanotecnologia, os flavonóides têm

sido empregados no desenvolvimento de novos materiais (SAHINER, 2014; WANG et al., 2013; PAL et al., 2013).

Esta revisão teve como objetivo realizar um apanhado geral sobre as diversas atividades benéficas à saúde humana que têm sido relatadas para os flavonóides, abrangendo um largo espectro de estudos na área de biotecnologia na saúde, bem como a aplicação desses recursos naturais no desenvolvimento de novos produtos biotecnológicos, tais como: sistemas nanoparticulados para a entrega de drogas e na produção de sensores e biossensores.

## **APLICAÇÕES DOS FLAVONÓIDES NA SAÚDE: PROSPECÇÃO DE SEUS EFEITOS BIOLÓGICOS**

Os flavonóides apresentam uma ampla gama de aplicações na fisiologia, bioquímica e ecologia, como por exemplo, na proteção contra radiação UV, coloração de flores, interação entre espécies e defesa das plantas, através da contribuição com suas atividades antioxidantes, antimicrobianas, fotorreceptoras, dentre outras (MARTENS et al., 2005; PIETTA, 2000). O interesse por esses compostos ocorre devido sua diversidade estrutural, o que tem demonstrado grande significado biológico e ecológico em suas propriedades de promoção da saúde (WILLIAMS, 2004).

Existem muitas pesquisas guiadas por bioensaios na busca de agentes não citotóxicos com propriedades antitumorais presente nas plantas, além de outros efeitos conhecidos por serem utilizados na medicina popular (HARBORNE et al., 2000). A atenção recentemente voltada aos flavonóides tem sido em decorrência dos seus fatores dietéticos sobre a saúde e o bem-estar humano (HWANG et al., 2012). Ao investigar-se o efeito de substâncias com poder antioxidante, inúmeros estudos epidemiológicos têm sido centrados em flavonóides, pois são constituintes naturais da dieta humana, sendo em média várias centenas de miligramas consumidos diariamente na dieta ocidental (GARCÍA-TIRADO et al., 2012; COOKS et al., 1996; MIDDLETON JR, 1998). A utilização de flavonóides dietéticos e outros polifenóis apresentam ainda um grande potencial como agentes quimiopreventivos, sendo este um conceito de interesse crescente, pois sabe-se que o seu papel pode transcender a sua presença nos alimentos (TSUJI et al., 2006; WALLE et al., 2007; FORMICA et al., 1995).

Uma variedade de estudos mostrou que os flavonóides possuem atividade antiinflamatória, antiviral, antialérgica, antioxidante, neuroprotetora, antitumoral, papel na prevenção de doenças cardíacas, dentre outros efeitos benéficos a saúde humana. A Tabela 1 exemplifica os principais efeitos biológicos que têm sido relatados para os principais flavonóides estudados, os quais possibilitam inúmeras aplicações na área da saúde.

**Tabela 1.** Efeitos biológicos observados para os principais flavonóides que têm sido estudados até o momento.

Classe	Cor	Exemplos de flavonóides	Exemplos de fontes	Efeito biológico	Referência
Flavonas	Amarelo pálido	Apigenina Luteolina Diosmetina Tangeretina Nobiletina	Frutas cítricas, mas também em cereais, frutas, ervas, vegetais e alga verde ( <i>Nitella hookeri</i> ). Conferem o pigmento amarelo em flores	Anticancerígeno	Tsuji et al. (2006); Walle et al. (2007); Cho et al. (2011); Peterson et al. (2003)
				Antioxidante	Cooks et al. (1996); Lee et al. (2002); Venkatachalam et al. (2012);
				Antitumoral	Liu et al., (2006), Yang et al., (2008); Liu et al. (2010),
				Antiinflamatório	Middleton Jr et al. (1992); Jung et al. (2012); Lee et al. (2012); Hendriks et al. (2004)
				Cardioprotetor	Cooks et al. (1996); Jeon et al. (2006); Kim et al. (2011)
				Antiviral	Kongkuma et al. (2012); Hayashi et al. (1997); Amoros et al. (1992)
				Neuroprotetor	Cho et al. (2012); Lee

					et al. (2002)
				Antibacteriano	Zheng et al. (1996); Rauha et al. (2000); Tarle et al. (1999)
				Apoptose de células malignas leucêmicas	Konana et al. (2012)
<b>Flavanas</b> (mono, bi e triflavanos)	Incolor	Catequina Epicatequina Luteoforol; Procianidina; Theaflavina.	Frutas, lúpulo, damasco, nozes, bebidas como chás (verdes ou pretos), água de coco, vinho tinto, cacau, alga vermelha ( <i>Acanthopora spicifera</i> ). O sabor peculiar de algumas bebidas, frutas, chás e vinhos é devido, principalmente, à presença das biflavanos	Antioxidante	Meng et al. (2013); Han et al. (2011); Fujii et al. (2007); Zeng et al. (2001)
				Antitumoral	Révész et al. (2011)
				Anticancerígeno	Noonan et al. (2007); Ramos (2007); Khan et al. (2010); Yuan (2011); Arts et al. (2002)
				Diminuição de doenças cardíacas	Hertog et al. (1993); Lagiou et al. (2004a)
				Melhora a intolerância a glicose	Ortsater et al. (2012)
				Antiinflamatório	Aktas et al. (2004); Sun et al. (2013)
				Neuroprotetor	Aktas et al. (2004);
				Antidiabético	Zhang et al. (2011); Eid et al. (2010); Révész et al. (2011)
				Antioxidante	D'Alessandro et al.

<b>Isoflavonóides</b>	Incolor	Daidzeína; Genisteína.	Leguminosas, sendo a soja e seus produtos processados a principal fonte		(2005); Omoni (2005); Foti et al. (2005); Khan et al. (2008); Ruiz-Larrea et al. (1997)
				Anticancerígeno	Martin et al. (1978); Zhang et al. (2008); Touny et al. (2006); Imhof et al. (2008)
				Prevenção de demência e doença de Alzheimer.	Ahmad et al. (2014)
				Alívio da radiotoxicidade (radioterapia)	Hillman et al. (2011);
				Aumento da destruição de nódulos tumorais	Hillman et al. (2013)
				Cardioprotetor	Zhou et al. (1999); Kim et al. (2012); Liang et al. (2009)
				Inibe o crescimento tumoral	Zhou et al. (1999); Ambra et al. (2006)
				Antiviral	Andres et al. (2009); Stantchev et al. (2007); Chiang et al. (2003); Vela, et al. (2008);
				Antibacteriano	Dastidar et al. (2004); Chacha et

					al. (2005)
<b>Flavanonas</b>	Incolor para um amarelo pálido.	Hesperidina Naringenina	Tomate e algumas plantas aromáticas como a hortelã, mas eles estão presentes em altas concentrações apenas em frutas cítricas	Neuroprotetor	Hwang et al. (2012); Cassidy (2012)
				Anticancerígeno	Lagiou et al. (2004b)
				Antidiabético	Jung et al. (2006)
				Cardioprotetor	Jeon et al. (2004); Wilcox et al. (2001)
				Antioxidante	Kim et al. (2004); Jung et al. (2003); Seo et al. (2003);
				Antiinflamatório	Sharma et al. 2011; Chung et al. (2008); Mahmoud et al. (2012);
				Antidiabético	Chung et al. (2008)
				Antifúngico	Wachter et al. (1999)
				Antibacteriano	Rauha et al. (2000); Tsuchiya et al. (1996); Fukui et al. (1988); Hufford et al. (1978); Alcaraz et al. (2000); Chacha (2005); Biyiti et al. (1988); Deng et al. (2000); Kuroyanagi et al. (1999)
				Antiviral	Amoros et

<b>Flavonois</b>	Amarelo pálido	Quercetina; Rutina; Mircetina; Kaempherol	Predomina ntes em vegetais e frutas (caju e outros), encontrada em alga vermelha ( <i>Acanthop hora spicifera</i> )		al. (1992); Robin et al. (2001); Chiang et al. (2003); Valsaraj et al. (1997)
				Cardioprotetor	Formica et al. (1995)
				Antioxidante	Kamaraj et al. (2007); Smith et al. (1992); Arts et al. (2011); Kiokias et al. (2014); Zeng et al. (2001)
				Anticancerígen o	Lu et al. (2006); Haghiaç et al. (2005); Cao et al. (2013); Kurzawa-Zegota et al. (2012)
				Neuroprotetor	Wang et al. (2012)
				Antiinflamatório	Bureau, et al. (2008); Muthian et al. (2004)
				Recuperação e regeneração de nervos	Wang et al. (2011)
				Antibacteriano	Tereschuk et al. (1997); Rauha et al. (2000); Nishino et al. (1987); Kuroyanagi et al. (1999);
				Antifúngico	Valsaraj et al. (1997)

<b>Antocianinas</b>	Azul, vermelho e violeta.	Cianidina; Delfinidina; Peonidina	Predomina em frutas e flores e provavelmente foram os primeiros flavonóides a serem isolados. Também são usadas como corantes	Melhora a memória	Williams et al. (2008)
				Neuroprotetor	Gao et al. (2012)
				Antidiabético	Wedick, et al. (2012); Guo et al. (2012)
				Prevenção e tratamento da diabetes tipo 2	Takikawa, et al. (2010)
				Cardioprotetor	Cassidy et al. (2013); Chu et al. (2005); Jennings et al. (2012)
				Antioxidante	Tsuda et al. (1994); Chiou et al. (2014)
				Anticancerígeno	Katsube et al. (2003); Hou (2003)
				Melhoria da visão	Jang et al. (2005)

Sem dúvida os flavonóides possuem efeitos biológicos em células inflamatórias, neurológicas, cancerígenas, imunitárias, entre outras, os quais têm sido determinados por uma variedade de ensaios *in vitro* (principalmente) e *in vivo*. Alguns flavonóides possuem atividade inibidora contra uma grande variedade de enzimas, sendo de particular interesse, aquelas intimamente relacionadas com os processos de ativação de células, tais como a proteína quinase C, tirosina quinases, fosfolipase, dentre outras (MIDDLETON JR, 1998). Entretanto, a principal ação benéfica dos flavonóides a qual está interligada com as várias doenças humanas é a sua atividade antioxidante.

Sabe-se que em organismos aeróbios, os radicais livres e outras espécies reativas são produzidos no corpo, principalmente como resultado do metabolismo (FANG et al., 2002). As espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês "*Reactive Oxygen Species*") são constantemente formadas no corpo humano e, quando em excesso (estresse oxidativo), podem oxidar e danificar lipídios celulares, proteínas e DNA, levando à sua modificação e frequentemente à sua inutilização, inibindo-os assim de exercerem suas funções biológicas normais. As espécies reativas de oxigênio ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ , OH, HOCl, ferryl, peroxil e alcóxila), podem ser controladas por antioxidantes, que muitas vezes são capazes até de impedir a formação dessas espécies, ou mesmo reparar os danos causados por elas (RIDNOUR et al., 2004; HALLIWELL, 1991).

Os antioxidantes podem ser produzidos pelo corpo (enzimas antioxidantes) ou absorvidos da dieta, e exercem ações sinérgicas na eliminação de radicais livres (FANG et al., 2002; BARREIROS et al., 2006). Radicais livres secundários eliminados pelo corpo podem ainda causar uma série de danos biológicos (HALLIWELL, 1991). Os flavonóides atuam como alimentos antioxidantes, reduzindo a formação de radicais livres e eliminando os radicais livres já formados (PIETTA, 2000). Quinton et al. (2012) afirmam que os flavonóides melhoram a bioenergética mitocondrial e inibem vários radicais secundários de espécies reativas de oxigênio (ROS).

A atividade antioxidante dos flavonóides depende da sua estrutura e pode ser determinada por cinco fatores: reatividade como agente doador de  $H^+$  e elétrons, estabilidade do radical flavanoil formado, reatividade frente a outros antioxidantes, capacidade de quelar metais de transição e solubilidade e interação com membranas (BARREIROS et al., 2006).

Em adição aos efeitos específicos, os efeitos gerais moduladores de flavonóides podem servir como material de partida para programas de desenvolvimento de drogas (FORMICA et al., 1995). Contudo, os efeitos dos polifenóis na saúde dependem da quantidade consumida e a sua biodisponibilidade (MANACH et al., 2004). A baixa biodisponibilidade oral de polifenóis, isto é, a sua incapacidade de passar através da barreira do trato intestinal para a circulação sistêmica, tem sido uma grande limitação para o uso bem sucedido de flavonóides na dieta como agentes quimiopreventivos do câncer (WALLE et al., 2007).

Os flavonóides são absorvidos a partir do trato gastrointestinal de seres humanos e animais e são excretados inalterados ou como metabolitos na urina e fezes (COOKS et al., 1996). Eles são fracamente absorvidos a partir do intestino e sujeitos a degradação por micro-organismos intestinais (FORMICA et al., 1995). Recentemente, estratégias nanotecnológicas, tais como o encapsulamento ou a incorporação desses compostos em nanopartículas têm sido investigadas, com o objetivo de superar essas limitações (ver seção 2.2).

A biodisponibilidade dos flavonóides pode depender ainda da maneira como eles são, extraídos, processados e cozinhados (MAHMOUD et al., 2014). O estudo realizado por Balisteiro et al. (2013), comparando o cultivo orgânico e convencional da soja, mostrou que o teor total de isoflavonas variou entre 58,1 e 76,6 mg/100g de peso seco de soja cultivada organicamente, enquanto que mais do que o dobro destes valores foram encontrados na soja cultivada convencionalmente, 160,7-193,1 mg/100g de peso seco, evidenciando que a forma de cultivo também é um fator que deve ser considerado na produção de flavonóides.

Conforme Manach et al. (2014) a ingestão de flavonóides monoméricos, flavonas e flavonóis é relativamente baixa, e a concentração plasmática raramente ultrapassa 1 mmol  $L^{-1}$ , devido à absorção limitada e a rápida eliminação. As flavanonas e isoflavonas são os flavonóides com os melhores perfis de biodisponibilidade, sendo que sua concentração plasmática pode chegar a 5 mmol  $L^{-1}$ . No entanto, a distribuição destas substâncias é limitada a citrinos e soja.

Visando potencializar a ação dos flavonóides, vários estudos têm sido realizados. Como por exemplo, Walle et al. (2007) verificaram que flavonas, quando completamente

metiladas, podem ser inibidores mais potentes da proliferação de células de cancro do que os seus análogos não metilados, sendo considerados promissores agentes melhorados. Além disso, a produção de biomateriais mais estáveis, que possam superar as limitações relatadas, tem sido investigada através do uso da nanotecnologia. As aplicações dos flavonóides na biotecnologia não se resumem apenas à área de saúde, mas também se estendem à área tecnológica. Com isso, vários nanodispositivos, como por exemplo, sensores e biossensores também têm sido desenvolvidos a partir do emprego desses recursos naturais. O desenvolvimento de nanopartículas contendo flavonóides para a entrega dessas biomoléculas ou de outros agentes terapêuticos também tem sido averiguado, como será mostrado nas sessões seguintes.

## **FLAVONÓIDES NA NANOTECNOLOGIA: SENSORES, BIOCENSORES E SISTEMAS NANOPARTICULADOS**

Nos tópicos a seguir, serão descritos alguns avanços na aplicabilidade dos compostos flavonóides, dos quais recentemente foi relatada a participação dessas biomoléculas na produção de novos dispositivos sensores e ainda nanopartículas para a entrega de fármacos.

### **Flavonóides como analitos ou elementos de reconhecimento na produção de sensores e biossensores**

Devido à importância dos flavonóides, diversos métodos têm sido propostos para identificação e quantificação desses compostos. Dentre eles, as técnicas cromatográficas têm se destacado, sendo as principais: a cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massa (SUN et al., 2013), cromatografia líquida de fase reversa acoplada a um detector de arranjo de diodos (NIU et al., 2013; LUO et al., 2011) ou detector eletroquímico (NOVAK et al., 2008). Além das técnicas cromatográficas, a eletroforese capilar com detecção eletroquímica (ZHANG et al., 2010; WU et al., 2007; MAGNUSZEWSKA e KROGULEC, 2013), a espectroscopia de UV-VIS (CHEN et al., 2007), a espectrometria de massa e ressonância magnética nuclear também têm sido utilizada para esses fins (RIJKE et al., 2006).

Num contexto mais moderno, a tecnologia de sensores e biossensores têm recebido especial atenção por apresentar grande vantagem em relação às técnicas convencionais devido à sua alta especificidade e a possibilidade de se fazer análises em tempo real, além da alta sensibilidade, rapidez nas medições e simplicidade de operação (MOTTRAM et al., 2000). Sensores e biossensores eletroquímicos, em especial, têm sido recentemente empregados no estudo de flavonóides, como pode ser observado na Tabela 2. Um destaque pode ser dado a “língua eletrônica”, um sensor desenvolvido para o controle da qualidade de chás e licores, baseando-se na composição das tearubiginas e teaflavinas, flavonóides responsáveis pelas características sensoriais desses produtos.

Dentre os flavonóides de interesse em sua detecção eletroquímica, a rutina e a quercetina apresentam-se como os mais estudados. Na literatura existem diversos trabalhos que discutem a detecção eletroquímica desses dois flavonóides (LIN et al., 2006; XIAO et al., 2007; WANG et al., 2011; YU e ZHAO, 2012; FREITAS et al., 2012;

SALMI et al., 2013). A Tabela 2 mostra alguns exemplos de sistemas eletroquímicos desenvolvidos recentemente para a detecção eletroquímica de rutina e quercetina, bem como de outros flavonóides.

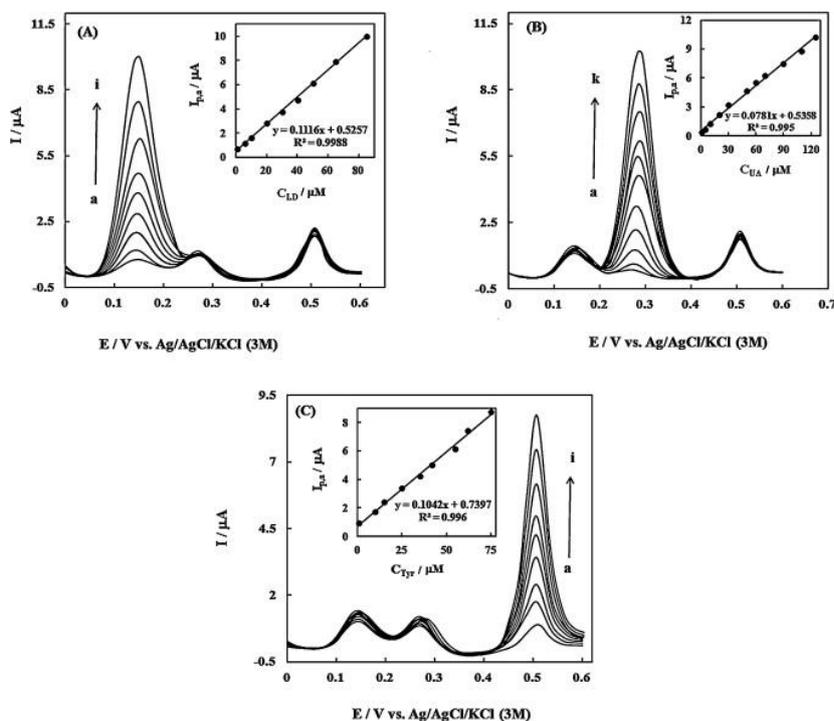
**Tabela 2.** Sensores eletroquímicos desenvolvidos para a detecção de flavonoides.

Flavonóide estudado	Amostra	Características do sensor	Técnica utilizada	Limite de detecção (mol L <sup>-1</sup> )	Referência
Luteolina	Casca de amendoim	Eletrodo de carbono vítreo modificado com nanotubos de carbono	Voltametria de onda quadrada	5x10 <sup>-10</sup>	Tesio et al. (2014)
Fisetina, Galangina, Hesperetina, Hesperidina, Haempferol, Morina, Miricetina, Naringina, Quercetina, Quercitrina, Rutina, Ramnetina	---	Eletrodo de pasta de carbono acoplado a um sistema de injeção em fluxo. O método não conseguiu determinar flavonóides individuais, mas mostrou boa correlação entre flavonóides totais em termos de quercetina ou rutina com a abordagem padrão HPLC	Voltametria de redissolução anódica com injeção em fluxo e o procedimento “troca de meio” eletrolítico	---	Volikakis e Efstathiou (2000)
Hesperidina	Sucos de frutas industrializados	Eletrodos serigrafados modificados com nanotubos de carbono	Voltametria adsorviva de redissolução	7 x 10 <sup>-9</sup>	Sims et al. (2009)
Rutina	Amostras farmacêuticas	Eletrodo de carbono modificado com fosfato de cobre (II)	Voltametria de onda quadrada	1,8x10 <sup>-8</sup>	Freitas et al. (2012)
Epicatequina, prodelfinidina e ácido	---	Enzima lacase adsorvida na superfície de	Amperometria com sistema de injeção em	2,44; 0,43 e	Wilkołazka et al. (2014)

caféico		um eletrodo de grafite	fluxo	$0,56 \times 10^{-6}$	
Tearubiginas e teaflavinas	Licor e diferentes tipos de chá	Língua eletrônica voltamétrica composta por 5 eletrodos diferentes: ouro, irídio, paládio, platina e ródio	Voltametria de Pulso diferencial	----	Ghosh et al. (2012)

No estudo de sensores e biossensores, os flavonóides têm sido utilizados não somente como substâncias alvo de detecção, mas também empregados no desenvolvimento de camadas seletivas na confecção de sensores e biossensores para detecção de diversos tipos de analitos.

O flavonóide quercertina foi imobilizado em eletrodo de carbono vítreo (ECV) modificado com nanotubos de carbono (NTC) e pela primeira vez foi possível a determinação simultânea de levodopa (um fármaco antiparkinsoniano), ácido úrico, e tiramina, uma monoamina biogênica que pode causar efeitos tóxicos quando ingerida em grandes quantidades. Ambos compostos estão envolvidos com o desenvolvimento e tratamento da doença de Parkinson e da gota, um tipo de artrite causada pela formação de cristais devido ao acúmulo de ácido úrico nas articulações. O biossensor desenvolvido por Raouf et al. (2012) apresentou capacidade para aplicação em análise de rotina em amostras reais de Levedopa, ácido úrico e tiramina, ambas moléculas de alta importância farmacológica. A quercertina imobilizada mostrou-se como um excelente agente modificador para a determinação simultânea e seletiva de Levedopa, ácido úrico e tiramina, como pode ser observado na Figura 2.



**Figura 2.** Voltamogramas de pulso diferencial obtidos a partir de ECV/NTC/quercertina na presença de diferentes concentrações de (A) ácido úrico, (B) levodopa e (C) tiramina. O

---

*Inset* mostra as respectivas curvas de calibração (Extraído de Raof et al. 2012).

A quercertina também já foi utilizada para a produção de outros tipos de biossensores. Kang et al. (2005) imobilizaram a quercertina em conjunto com o ácido tioglicólico em eletrodo de ouro para a determinação de Dopamina (KANG et al., 2005). Já He et al. (2007) utilizou a quercertina adsorvida em eletrodo de grafite para a detecção de ácido úrico na presença do ácido ascórbico (interferente). A literatura também relata o uso de quercertina para a detecção de glicose, a partir de um eletrodo quimicamente modificado com nanotubos de carbono e o complexo Ni(II)-quercertina (ZHENG et al., 2009).

Os flavonóides quercertina e campferol em conjunto com reguladores de transcrição foram recentemente utilizados na fabricação de biossensores fluorescentes para a detecção da produção de campferol *in vivo* a partir de *Escherichia coli*. A quantidade de campferol produzido estava altamente correlacionada com a fluorescência específica das células de *E. Coli*. Os autores ressaltaram que os biossensores podem ser aplicados no isolamento de genes envolvidos em vias biossintéticas de flavonóides, além de possibilitar a identificação de novas enzimas que catalisem a formação de campferol, ou a produção de naringenina e quercertina, reduzindo assim o tempo da bioprodução e aumentando a quantidade produzida desses flavonóides de grande interesse pra a indústria alimentícia e farmacêutica (SIEDLER et al., 2014).

Uliana et al. (2014) demonstraram eletroquimicamente, através de um biossensor, que o uso de flavonóides como a miricetina e apigenina diminuem os danos causados por corantes têxteis às bases guanina e adenina presentes na molécula de DNA. O biossensor desenvolvido neste estudo demonstrou ainda que o chá verde e a camomila são excelentes fontes naturais desses flavonóides e que o uso desses chás atuam na proteção do DNA.

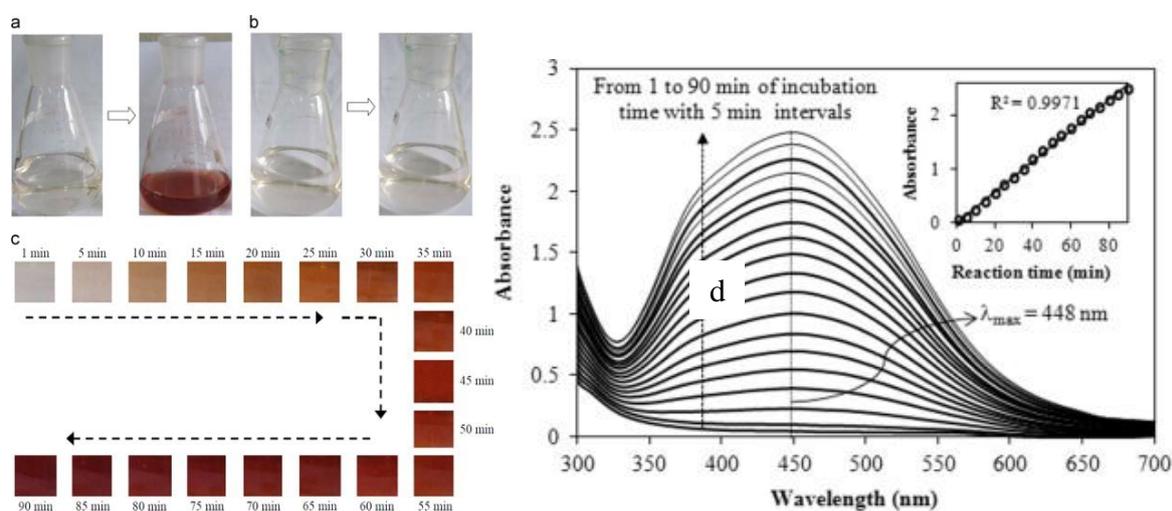
Antocianinas extraídas da *Rosa rugosa* foram utilizadas como indicador colorimétrico em um sensor seletivo de formaldeído presente no ar (sensor de gás). Em condições ácidas, as antocianinas apresentavam coloração rosa, enquanto que em meio básico, cor amarela. Através do processo sol-gel, um substrato de vidro foi revestido com metiltrietoxisilano (MTES), polidimetilsiloxano (PDMS) e essas antocianinas. O vidro revestido era exposto a uma mistura de gases e depois era feita uma leitura espectroscópica em UV-VIS. Foi observado um aumento linear da absorbância do filme em função da concentração do formaldeído presente no ambiente no qual o substrato revestido foi exposto. O sensor apresentou alta sensibilidade e seletividade para o formaldeído, mesmo na presença de interferentes, tais como, carbono, benzeno, tolueno, xileno, clorofórmio, hexano, etanol, metanol, amônia e água. O limite de detecção alcançado pelo sensor foi de 0.06 ppm (MENGA et al., 2014).

### **Flavonóides na produção de sistemas nanoparticulados**

Materiais na forma de nanopartículas possuem propriedades únicas que as diferenciam de seus materiais de origem. No nível microscópico ou acima deste, os materiais têm massa convencional e propriedades que obedecem às leis da ciência clássica (ISLAM e MIYAZAKI, 2009), enquanto os materiais e dispositivos submicroscópicos (em nanoescala) têm suas propriedades afetadas por flutuações e estão sujeitos às leis “estranhas” e imprevisíveis da mecânica quântica. (SAHOO et al., 2007; CHENG et al.,

2006). Por este motivo, existe um crescente interesse na produção de materiais em nanodimensão, em especial, de nanopartículas, para novas aplicações tecnológicas (ADAMS e BARBANTE, 2013). Nos tópicos a seguir serão descritos alguns exemplos da participação dos flavonóides no desenvolvimento de nanopartículas, para diversos fins.

Recentemente foi relatado que os flavonóides presentes no extrato de *Myrmecodia pendant*, uma planta com atividade anticâncer e imunomoduladora, foram os responsáveis pela biossíntese de nanopartículas de prata (Ag-NPs). Os flavonóides da *M. pendant* atuaram como agente redutor na conversão da  $\text{Ag}^+$  para  $\text{Ag}^0$ . Na reação foi possível observar visualmente a mudança de coloração da solução de prata de incolor para castanho escuro, após a adição do extrato da planta, Figura 3. Este método de síntese verde de Ag-NPs de baixíssimo custo produziu nanopartículas de tamanhos entre 10 e 20 nm (ZUAS et al., 2014).



**Figura 3.** Fotografia digital de: solução de  $\text{AgNO}_3$  (a) com e (b) sem qualquer adição do extrato de *Myrmecodia pendant* e (c) a alteração da cor da solução da reação em função do tempo. Em (d) observa-se os espectros obtidos para a solução em intervalos de 5 minutos, onde o tempo variou de 1 a 90 minutos (Extraído de ZUAS et al. 2014).

Das et al. (2013) realizaram a síntese verde de nanopartículas de ouro através de uma redução rápida do ouro pelo flavonóide quercetina. As nanopartículas produzidas apresentaram tamanho médio de 15,07 nm e excelente eficácia contra cepas resistentes de Leishmaniose visceral.

Atualmente têm-se buscado o encapsulamento de flavonóides em sistemas nanoparticulados, uma vez que esses compostos apresentam efeitos de prolongamento da saúde. Entretanto, muitos flavonóides apresentam baixa solubilidade aquosa e biodisponibilidade, limitando assim a aplicação de flavonóides hidrofóbicos como agentes terapêuticos no tratamento e prevenção de doenças (SMITH et al., 2011 ; SOWA et al., 2013). Além disso, a entrega de flavonóides mediada por nanopartículas pode aumentar a eficácia dessas biomoléculas em condições fisiológicas (BAZYLIŃSKA et al., 2014).

Neste sentido, Co-cristais dos flavonóides baicaleína, nicotinamida e miricetina foram recentemente encapsulados em sistemas nanoparticulados. Nanopartículas sólidas lipídicas foram preparadas pelo método de difusão do solvente e caracterizadas por diferentes técnicas. As nanopartículas produzidas apresentaram-se como materiais de

excelente biocompatibilidade e estabilidade física para a entrega de compostos flavonóides (BAZYLINSKA et al., 2014).

Ainda se tratando do uso de flavonóides no desenvolvimento nanopartículas, Pal et al. (2013) demonstraram que a interação entre nanopartículas de ouro e quercertina podem aumentar a adsorção de drogas, e ainda sugerem que essas nanopartículas conseguem passar através das membranas das células vermelhas presentes no sangue humano. Já Wang et al. (2013) produziram nanopartículas de  $\text{La}_2\text{O}_3$  e usaram a quercertina para modificar a superfície dessas nanopartículas. As nanopartículas produzidas apresentaram dupla atividade: eliminação de radicais hidroxilas e alta atividade bactericida contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Além disso, as nanopartículas apresentaram grande potencial para a biomedicina por apresentarem atividade antioxidante e antiinflamatória, provenientes da presença da quercertina.

No trabalho de Sahiner (2014) a própria quercertina foi utilizada para produção de nanopartículas. Primeiramente, foi feita uma reação da quercertina com o éter diglicídico para obtenção da Poli(quercertina) pelo método de polimerização em microemulsão. Neste trabalho pioneiro a Poli(quercertina) foi empregada na produção de nanopartículas altamente carregadas negativamente (-48,2 mV) e termicamente mais estáveis do que a quercertina (monômero). As nanopartículas de Poli(quercertina) (tamanho aproximado de 422 nm) apresentaram ainda propriedades antibacterianas contra bactérias comuns, tais como o *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Escherichia coli* (ATCC 8739) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 25323). Além disso, as Nanopartículas de poli(quercertina) mostraram características antioxidantes, abrangendo assim, um largo espectro de aplicação para este flavonóide como um nanobiomaterial anti-bacteriano e anti-oxidante de grande potencial para utilização na área biomédica, alimentícia, farmacêutica, de cosmético e biossensores.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Várias pesquisas sugerem a utilização de flavonóides para o tratamento de diversas doenças, ou mesmo a sua utilização em combinação com agentes terapêuticos. Contudo, são necessários mais estudos para uma maior compreensão a cerca dos mecanismos de absorção dos flavonóides e sua biodisponibilidade nos organismos, para se ter assim uma ação mais efetiva. Estudos de citotoxicidade em função da quantidade consumida de flavonóides, também devem ser aprofundados. A maior parte das pesquisas de atividade biológica dos flavonóides encontra-se apenas em ensaios *in vitro*, fazendo-se necessário o aprofundamento para sua resposta *in vivo*. Para solucionar os problemas de absorção, a nanotecnologia tem demonstrado recentemente que os flavonóides podem ser imobilizados em sistemas nanoparticulados para uma possível maior biodisponibilidade e entrega mais efetiva. Além disso, outros campos da biotecnologia têm sido atraídos pelas propriedades dos flavonóides, como por exemplo, para a aplicação no desenvolvimento de novos materiais e ferramentas diagnósticas através da tecnologia de sensores e biossensores.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, A.; RAMASAMY, K.; JAAFAR, S. M.; MAJEED A. B. A.; MANI, V. Total isoflavones from soybean and tempeh reversed scopolamine-induced amnesia, improved

cholinergic activities and reduced neuroinflammation in brain. **Food and Chemical Toxicology**, v. 65, p. 120-128, 2014.

AKTAS, O., PROZOROVSKI, T., SMORODCHENKO, A., SAVASKAN, N. E., LAUSTER, R., KLOETZEL, P. M.; INFANTE-DUARTE, C.; BROCKE, S.; ZIPP, F. Green tea epigallocatechin-3-gallate mediates T cellular NF- $\kappa$ B inhibition and exerts neuroprotection in autoimmune encephalomyelitis. **The Journal of Immunology**, v. 173, n. 9, p. 5794-5800, 2004.

ALCARAZ, L. E.; BLANCO, S. E.; PUIG, O. N.; TOMAS, F.; FERRETTI, F. H. Antibacterial Activity of Flavonoids Against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. **Journal of Theoretical Biology**, v. 205, n. 2, p. 231-240, 2000.

AMBRA, R.; RIMBACH, G.; TERESA, S. P.; FUCHS, D.; WENZEL, U.; DANIEL, H.; VIRGILI, F. Genistein affects the expression of genes involved in blood pressure regulation and angiogenesis in primary human endothelial cells. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 16, n. 1, p. 35-43, 2006.

AMOROS, M.; SIMOES, C. M.; GIRRE, L.; SAUVAGER, F.; CORMIER, M.. Synergistic effect of flavones and flavonols against herpes simplex virus type 1 in cell culture. Comparison with the antiviral activity of propolis. **Journal of Natural Products**, v. 55, n. 12, p. 1732-1740, 1992.

ANDRES, A.; DONOVAN, S. M.; KUHLENSCHMIDT, M. S. Soy isoflavones and virus infections. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 20, n. 8, p. 563-569, 2009.

ARTS, I. C.; JACOBS JR, D. R.; GROSS, M.; HARNACK, L. J.; FOLSOM, A. R. Dietary catechins and cancer incidence among postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study (United States). **Cancer Causes & Control**, v. 13, n. 4, p. 373-382, 2002.

ARTS, M. J. T. J.; HAENEN, G. R. M. M.; VOSS, H. P.; BAST, A. Masking of antioxidant capacity by the interaction of flavonoids with protein. **Food and Chemical Toxicology**, v. 39, n. 8, p. 787-791, 2001.

BALISTEIRO, D. M.; ROMBALDI, C. V.; GENOVESE, M. I. Protein, isoflavones, trypsin inhibitory and in vitro antioxidant capacities: Comparison among conventionally and organically grown soybeans. **Food Research International**, v. 51, n. 1, p. 8-14, 2013.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química nova**, v. 29, n. 1, p. 113, 2006.

BAZYLIŃSKA, U.; PUCEK, A.; SOWA, M.; MATCZAK-JON, E.; WILK, K. A. Engineering of phosphatidylcholine-based solid lipid nanocarriers for flavonoids delivery, **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, 2014.

BORCHARDT, J. R.; WYSE, D. L.; SHEAFFER, C. C.; KAUPPI, K. L.; FULCHER, R. G.; EHLKE, N. J.; BIESBOER, D. D.; BEY, R. F. Antioxidant and antimicrobial activity of seed from plants of the Mississippi river, basin. **J. Med. Plants Res**, v. 2, p. 81-93, 2008.

BUREAU, G.; LONGPRÉ, F.; MARTINOLI, M. G. Resveratrol and quercetin, two natural polyphenols, reduce apoptotic neuronal cell death induced by neuroinflammation. **Journal of neuroscience research**, v. 86, n. 2, p. 403-410, 2008.

CAO, J.; XIA, X.; CHEN, X.; XIAO, J.; WANG, Q. Characterization of flavonoids from *Dryopteris erythrosora* and evaluation of their antioxidant, anticancer and acetylcholinesterase inhibition activities. **Food and Chemical Toxicology**, v. 51, p. 242–250, 2013.

CASSIDY, A.; MUKAMAL, K. J.; LIU, L.; FRANZ, M.; ELIASSEN, A. H.; RIMM, E. B. High anthocyanin intake is associated with a reduced risk of myocardial infarction in young and middle-aged women. **Circulation**, v. 127, n. 2, p. 188-196, 2013.

CASSIDY, A.; RIMM, E. B.; O'REILLY, É. J.; LOGROSCINO, G.; KAY, C.; CHIUVE, S. E.; REXRODE, K. M. Dietary flavonoids and risk of stroke in women. **Stroke**, v. 43, n. 4, p. 946-951, 2012.

CHACHA, M.; BOJASE-MOLETA, G.; MAJINDA, R. R. T. Antimicrobial and radical scavenging flavonoids from the stem wood of *Erythrina latissima*. **Phytochemistry**, v. 66, n. 1, p. 99-104, 2005.

BIYITI, L.; PESANDO, D.; PUISEUX-DAO, S. Antimicrobial activity of two flavanones isolated from the Cameroonian plant *Erythrina sigmoidea*. **Planta medica**, v. 54, n. 02, p. 126-128, 1988.

CHEN, L.; DING, L.; YU, A.; YANG, R.; WANG, X.; LI, J.; JIN, H.; ZHANG, H. Continuous determination of total flavonoids in *Platycladus orientalis* (L.) Franco by dynamic microwave-assisted extraction coupled with on-line derivatization and ultraviolet–visible detection Original Research Article, **Analytica Chimica Acta**, v. 596, n. 1, p. 164-170, 2007.

CHEN, Z.; TAN, J.; YANG, G.; MIAO, M.; CHEN, Y.; LI, T. Isoflavones from the roots and stems of *Nicotiana Tabacum* and their anti-tobacco mosaic virus activities, **Phytochemistry Letters**, v. 5, n. 2 , p. 233-235, 2012.

CHENG, M. M.; CUDA, G.; BUNIMOVICH, Y. L.; GASPARI, M.; HEALTH, J. R.; HILL, H. D.; MIRKIN, C. A.; NIJDAM, A. J.; TERRACCIANO, R.; THUNDAT, T.; FERRARI, M. Nanotechnologies for biomolecular detection and medical diagnostics, **Curr. Opin. Chem. Biol**, v. 10, p. 11-19, 2006.

CHIANG, L. C.; CHIANG, W.; LIU, M.C.; LIN, C. C. In vitro antiviral activities of *Caesalpinia pulcherrima* and its related flavonoids. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 52, n. 2, p. 194-198, 2003.

CHIOU, A.; PANAGOPOULOU, E. A.; GATZALI, F.; DE MARCHI, S.; KARATHANOS, V. T. Anthocyanins content and antioxidant capacity of Corinthian currants (*Vitis vinifera* L., var. *Apyrena*). **Food chemistry**, v. 146, p. 157-165, 2014.

CHO, N.; CHOI, J. H.; YANG, H.; JEONG, E. J.; LEE, K. Y.; KIM, Y. C.; SUNG, S. H. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of flavonoids isolated from *Rhus verniciflua* in neuronal HT22 and microglial BV2 cell lines. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n.6, p. 1940–1945, 2012.

CHU, Y. F.; LIU, R. H. Cranberries inhibit LDL oxidation and induce LDL receptor expression in hepatocytes. **Life sciences**, v. 77, n. 15, p. 1892-1901, 2005.

CHUNG, J.; NGUYEN, A.-K.<sup>D</sup>, HENSTRIDGE, D. C.; HOLMES, A. G.; CHAN, M. H. S.; MESA, J. L.; LANCASTER, G. I.; SOUTHGATE, R. J.; BRUCE, C. R.; DUFFY, S. J.; HORVATH, I.; MESTRIL, R.; WATT, M. J.; HOOPER, P. L.; KINGWELL, B. A.; VIGH, L.; HEVENER, A.; FEBBRAIO, M. A.HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 5, p. 1739-1744, 2008.

COOKS, N.C.; SAMMAN, S. Flavonoids: chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 7, n. 2, p. 66-76, 1996.  
CUSHNIE, T. P.; LAMB, A. J. Antimicrobial activity of flavonoids. **International journal of antimicrobial agents**, v. 26, n. 5, p. 343-356, 2005.

D'ALESSANDRO T. L.; PRASAIN, J.; BENTON, M. R.; BOTTING, N.; MOORE, R.; DARLEY-USMAR, V.; PATEL, R.; BARNES, S. Polyphenols, inflammatory response, and cancer prevention: chlorination of isoflavones by human neutrophils. **The Journal of nutrition**, v. 133, n. 11, p. 3773S-3777S, 2003

DAS, S.; ROY, P.; MONDAL, S.; BERA, T.; MUKHERJEE, A. One pot synthesis of gold nanoparticles and application in chemotherapy of wild and resistant type visceral leishmaniasis Original Research Article, **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 107, p. 27-34, 2013.

DASTIDAR, S. G.; MANNA, A.; KUMAR, K. A.; MAZUMDAR, K.; DUTTA, N. K.; CHAKRABARTY, A. N.; MOTOHASHI, N.; SHIRATAKI, Y. Studies on the antibacterial potentiality of isoflavones. **International journal of antimicrobial agents**, v. 23, n. 1, p. 99-102, 2004.

DENG, Y.; LEE, J. P.; TIANASOA-RAMAMONJY, M.; SNYDER, J. K.; DES ETAGES, S. A.; KANADA, D.; SNYDER, M. P.; TURNER, C. J. New antimicrobial flavanones from *Physena madagascariensis*. **Journal of natural products**, v. 63, n. 8, p. 1082-1089, 2000.

EBRAHIMI, A.; SCHLUESENER, H. Natural polyphenols against neurodegenerative disorders: potentials and pitfalls, **Ageing Res. Rev.**, v. 11, p. 329–345, 2012.

EGERT, S.; RIMBACH, G. Which sources of flavonoids: complex diets or dietary supplements?, **Adv. Nutr.**, v. 2, p. 8–14, 2011.

EID, H. M.; MARTINEAU, L. C.; SALEEM, A.; MUHAMMAD, A.; VALLERAND, D.; BENHADDOU-ANDALOUSSI, A.; NISTOR L.; AFSHAR, A.; ARNASON, J. T.; HADDAD, P. S. Stimulation of AMP-activated protein kinase and enhancement of basal glucose uptake in muscle cells by quercetin and quercetin glycosides, active principles of

the antidiabetic medicinal plant *Vaccinium vitis-idaea*. **Molecular nutrition & food research**, v. 54, n. 7, p. 991-1003, 2010.

FANG, Y. Z.; YANG, S.; WU, G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. **Nutrition**, v. 18, n. 10, p. 872-879, 2002.

FERRAZZANO, G. F.; AMATO, I.; INGENITO, A.; ZARRELLI, A.; PINTO, G.; POLLIO, A. Plant polyphenols and their anti-cariogenic properties: a review, **Molecules**, v. 16, p. 1486–1507, 2011.

FORMICA, J. V.; REGELSON, W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. **Food and Chemical Toxicology**, v. 33, n. 12, p.1061–1080, 1995.

FOTI, P.; ERBA, D.; RISO, P.; SPADAFRANCA, A.; CRISCUOLI, F.; TESTOLI, G. Comparison between daidzein and genistein antioxidant activity in primary and cancer lymphocytes. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 433, n. 2, p. 421-427, 2005.

FREITAS, K. H. G.; FATIBELLO-FILHO, O.; MATTOS, I. L. D. Square-wave voltammetric determination of rutin in pharmaceutical formulations using a carbon composite electrode modified with copper (II) phosphate immobilized in polyester resin, **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 48, p. 639, 2012.

FUGH-BERMAN, A.; MYERS, A. Citrus aurantium an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research, **Experimental Biology and Medicine**. v. 229, n. 8, p. 698 – 704, 2004.

FUJII, H.; NAKAGAWA, T.; NISHIOKA, H.; SATO, E.; HIROSE, A.; UENO, T.; SUN, B.; YOKOZAWA, T.; NONAKA, G-I. Preparation, characterization, and antioxidative effects of oligomeric proanthocyanidin-L-cysteine complexes. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 55, n. 4, p. 1525-1531, 2007.

FUKUI, H.;GOTO, K.; TABATA, M. **Two antimicrobial flavanones from the leaves of *Glycyrrhiza glabra***. **Chem Pharm Bull (Tokyo)**,v. 36, p. 4174–4176, 1988.

GAO, X.; CASSIDY, A.; SCHWARZSCHILD, M. A.; RIMM, E. B.; ASCHERIO, A. Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease. **Neurology**, v. 78, n. 15, p. 1138-1145, 2012.

GARCIA, A.; BOCANEGRA-GARCIA, V.; PALMA-NICOLAS, J. P.; RIVERA, G. Recent advances in antitubercular natural products, **Eur. J. Med. Chem.**, v. 49, p. 1–23, 2012.

GARCÍA-TIRADO, J.; RIEGER-REYES, C.; SAZ-PEIRO, P. Efecto de los flavonoides en la prevención del cáncer de pulmón: revisión sistemática. **Medicina Clínica**, n. 139, v.8, p. 358–363, 2012.

GHOSH, A.; TUDU, B.; TAMULY, P.; BHATTACHARYYA, N.; BANDYOPADHYAY, R. Prediction of theaflavin and thearubigin content in black tea using a voltammetric electronic tongue, **Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems**, v. 116, p. 57-66, 2012.

GUO, H.; XIA, M.; ZOU, T.; LING, W.; ZHONG, R.; ZHANG, W. Cyanidin 3-glucoside attenuates obesity-associated insulin resistance and hepatic steatosis in high-fat diet-fed and *db/db* mice via the transcription factor FoxO1. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 23, n. 4, p. 349-360, 2012.

HAGHIA C. M.; WALLE, T. Quercetin induces necrosis and apoptosis in SCC-9 oral cancer cells. **Nutrition and Cancer**, n. 53 v.2, p.220–231, 2005.

HALLIWELL, B. Drug antioxidant effects. **Drugs**, v. 42, n. 4, p. 569-605, 1991.

HAN, K.C.; WONG, W.C.; BENZIE, I. F. Genoprotective effects of green tea (*Camellia sinensis*) in human subjects: results of a controlled supplementation trial. **British Journal of Nutrition**, v. 105, n. 2, p. 171–179, 2011.

HARBORNE, J. B.; WILLIAMS, C. A. Advances in flavonoid research since 1992. **Phytochemistry**, v. 55, n. 6, p. 481-504, 2000.

HAYASHI, K.; HAYASHI, T.; OTSUKA, H.; TAKEDA, Y. Antiviral activity of 5,6,7-trimethoxyflavone and its potentiation of the antiherpes activity of acyclovir. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 39, n. 6, p. 821–824, 1997.

HE, J. B.; JIN, G. P.; CHEN, Q. Z.; WANG, Y. A quercetin modified biosensor for amperometric determination of uric acid in the presence of ascorbic acid, **Anal. Chim. Acta**, v. 585, p. 337–343, 2007.

HENDRIKS, J. J.; ALBLAS, J.; VAN DER POL, S. M.; VAN TOL, E. A.; DIJKSTRA, C. D.; DE VRIES, H. E. Flavonoids influence monocytic GTPase activity and are protective in experimental allergic encephalitis. **The Journal of experimental medicine**, v. 200, n. 12, p. 1667-1672, 2004.

HERTOG, M. G.; FESKENS, E. J.; HOLLMAN, P. C.; KATAN, M. B.; KROMHOUT, D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen elderly Study. **Lancet**, v. 342, n. 8878, p. 1007–1011, 1993.

HILLMAN, G. G.; SINGH-GUPTA, V.; HOOGSTRA, D. J.; ABERNATHY, L.; RAKOWSKI, J.; YUNKER, C. K.; ROTHSTEIN, S. E.; SARKAR, F. H.; GADGEEL, S.; KONSKI, A. A.; LONARDO, F.; JOINER, M. C. . Differential effect of soy isoflavones in enhancing high intensity radiotherapy and protecting lung tissue in a pre-clinical model of lung carcinoma. **Radiotherapy and Oncology**, v. 109, n. 1, p. 117-125, 2013.

HILLMAN, G. G.; SINGH-GUPTA, V.; RUNYAN, L.; YUNKER, C. K.; RAKOWSKI, J. T.; SARKAR, F. H.; MILLER, S.; GADGEEL, S. M.; SETHI, S.; JOINER, M. C.; KONSKI, A. A. Soy isoflavones radiosensitize lung cancer while mitigating normal tissue injury. **Radiotherapy and Oncology**, v. 101, n. 2, p. 329-336, 2011.

HOU, D-X. Potential mechanisms of cancer chemoprevention by anthocyanins. **Current molecular medicine**, v. 3, n. 2, p. 149-159, 2003.

HUFFORD, C. D.; LASSWELL JR, W. L. Antimicrobial activities of constituents of *Uvaria chamae*. **Lloydia**, v. 41, n. 2, p. 156-160, 1977.

HWANG, S. L.; SHIH, P. H.; YEN, G. C. Neuroprotective effects of citrus flavonoids. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, n. 4, p. 877-885, 2012.

IMHOF, M.; MOLZER, S.; IMHOF, M. Effects of soy isoflavones on 17 $\beta$ -estradiol-induced proliferation of MCF-7 breast cancer cells. **Toxicology in Vitro**, v. 22, n. 6, p. 1452-1460, 2008.

ISLAM, N.; MIYAZAKI, K. Nanotechnology innovation system: Understanding hidden dynamics of nanoscience fusion trajectories, **Technological Forecasting and Social Change**, v. 76, p. 128-140, 2009.

JANG, Y. P.; ZHOU, J.; NAKANISHI, K.; SPARROW, J. R. Anthocyanins Protect Against A2E Photooxidation and Membrane Permeabilization in Retinal Pigment Epithelial Cells. **Photochemistry and photobiology**, v. 81, n. 3, p. 529-536, 2005.

JENNINGS, A.; WELCH, A. A.; FAIRWEATHER-TAIT, S. J.; KAY, C.; MINIHANE, A. M.; CHOWIENCZYK, P.; JIANG, B.; CECELJA, M.; SPECTOR, T.; MACGREGOR, A.; CASSIDY, A. Higher anthocyanin intake is associated with lower arterial stiffness and central blood pressure in women. **The American journal of clinical nutrition**, v. 96, n. 4, p. 781-788, 2012.

JEON, S-M.; PARK, Y. B.; CHOI, M-S. Antihypercholesterolemic property of naringin alters plasma and tissue lipids, cholesterol-regulating enzymes, fecal sterol and tissue morphology in rabbits. **Clinical nutrition**, v. 23, n. 5, p. 1025-1034, 2004.

JEON, W. K.; LEE, J. H.; KIM, H. K.; LEE, A. Y.; LEE, S. O.; KIM, Y. S.; RYU, S. Y.; KIM, S. Y.; LEED, Y. J.; KO, B. S. Anti-platelet effects of bioactive compounds isolated from the bark of *Rhus verniciflua* Stokes. **Journal of ethnopharmacology**, v. 106, n. 1, p. 62-69, 2006.

JUNG, H. A.; JIN, S. E.; MIN, B. S.; KIM, B. W.; CHOI, J. S. Anti-inflammatory activity of Korean thistle *Cirsium maackii* and its major flavonoid, luteolin 5-*O*-glucoside. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n. 6, p. 2171-2179, 2012.

JUNG, U. J.; KIM, H. J.; LEE, J. S.; LEE, M. K.; KIM, H. O.; PARK, E. J.; KIM, H. K.; JEONG, T. S.; CHO, M. S. Naringin supplementation lowers plasma lipids and enhances erythrocyte antioxidant enzyme activities in hypercholesterolemic subjects. **Clinical Nutrition**, v. 22, n. 6, p. 561-568, 2003.

JUNG, U. J.; LEE, M-K.; PARK, Y.B.; KANG, M. A.; CHOI, M-S. Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 38, n. 7, p. 1134-1145, 2006.

KAMARA J, S.; VINODHKUMAR, R.; ANANDAKUMAR, P.; JAGAN, S.; RAMAKRISHNAN, G.; DEVAKI, T. The effects of quercetin on antioxidant status and tumor

markers in the lung and serum of mice treated with benzo (a) pyrene. **Biological and pharmaceutical bulletin**, v. 30, n. 12, p. 2268–73, 2007.

KANG, J. W.; ZHUO, L.; LU, X. Q.; WANG, X. Q. Electrochemical behavior of dopamine at a quercetin-SAM-modified gold electrode and analytical application, **J. Solid State Electrochem**, v. 9, p. 114–120, 2005.

KATSUBE, N.; IWASHITA, K.; TSUSHIDA, T.; YAMAKI, K.; KOBORI, M. Induction of apoptosis in cancer cells by bilberry (*Vaccinium myrtillus*) and the anthocyanins. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 51, n. 1, p. 68-75, 2003.

KHAN, N.; AFAQ, F.; MUKHTAR, H. Cancer chemoprevention through dietary antioxidants: progress and promise. **Antioxidants & redox signaling**, v. 10, p. 475–510, 2008.

KHAN, N.; MUKHTAR, H. Cancer and metastasis: prevention and treatment by green tea. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 29, n. 3, p. 435-445, 2010.

KIM, H. J.; OH, G. T.; PARK, Y. B.; LEE, M. K.; SEO, H. J.; CHOI, M. S. Naringin alters the cholesterol biosynthesis and antioxidant enzyme activities in LDL receptor-knockout mice under cholesterol fed condition. **Life sciences**, v. 74, n. 13, p. 1621-1634, 2004.

KIM, J. T.; LEE, W. S.; KIM, Y.S.; CURTIS-LONG, M. J.; LEE, B. W.; RYU, Y. B.; PARK, K. H. Isolation of cholinesterase-inhibiting flavonoids from *Morus lhou*. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 59, n. 9, p. 4589-4596, 2011.

KIM, M-H; KANG, K-S. Isoflavones as a smart curer for non-alcoholic fatty liver disease and pathological adiposity via ChREBP and Wnt signaling. **Preventive medicine**, v. 54, p. S57-S63, 2012.

Kiokias, s.; Varzakas, t. Activity of flavonoids and  $\beta$ -carotene during the auto-oxidative deterioration of model food oil-in water emulsions. **Food Chemistry**, v.150, p. 280–286, 2014.

KONAN, N. A.; LINCOPAN, N.; COLLANTES DÍAZ, I. E.; JACYSYN, J. F.; TIBA, M. M. T.; MENDES, J. G. P. A.; BACCHID, E. M.; SPIRA, B. Cytotoxicity of cashew flavonoids towards malignant cell lines. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 64, n. 5, p. 435-440, 2012.

KONGKUMA, N.; TUCHINDAA, P.; POHMAKOTRA, M.; REUTRAKULA, V.; PIYACHATURAWATB, P.; JARIYAWATB, S.; SUKSENB, K.; YOOSOOKC, C.; KASISITC, J.; NAPASWADC, C. DNA topoisomerase II $\alpha$  inhibitory and anti-HIV-1 flavones from leaves and twigs of *Gardenia carinata*. **Fitoterapia**, v. 83, n. 2, p. 368–372, 2012.

KUROYANAGI, M.; ARAKAWA, T.; HIRAYAMA, Y.; HAYASHI, T. Antibacterial and Antiandrogen Flavonoids from *Sophora f lavescens*. **Journal of natural products**, v. 62, n. 12, p. 1595-1599, 1999.

KURZAWA-ZEGOTA, M.; NAJAFZADEH, M.; BAUMGARTNER, A.; ANDERSON, D. The protective effect of the flavonoids on food-mutagen-induced DNA damage in

peripheral blood lymphocytes from colon cancer patients. **Food and chemical toxicology**, v. 50, n. 2, p. 124-129, 2012.

LAGIOU, P.; SAMOLI, E.; LAGIOU, A.; TZONOU, A.; KALANDIDI, A.; PETERSON, J.; DWYER, J.; TRICHOPOULOS, D. Intake of specific flavonoid classes and coronary heart disease: a case-control study in Greece. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 58, n. 12, p. 1643–1648, 2004a.

LAGIOU, P.; SAMOLI, E.; LAGIOU, A.; PETERSON, J.; TZONOU, A.; DWYER, J.; TRICHOPOULOS, D. Flavonoids, vitamin C and adenocarcinoma of the stomach. **Cancer Causes & Control**, v. 15, n.1, p. 67–72, 2004b.

LEE, J. C.; LIM, K. T.; JANG, Y. S. Identification of *Rhus verniciflua* Stokes compounds that exhibit free radical scavenging and anti-apoptotic properties. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1570, n.3, p. 181-191, 2002.

LEE, Y.-R.; LEEA, Y. R.; HWANGB, J. K.; KOHB, H. W.; JANGC, K. Y.; LEED, J. H.; PARKB, J. W.; PARK, B. H. Sulfuretin, a major flavonoid isolated from *Rhus verniciflua*, ameliorates experimental arthritis in mice. **Life sciences**, v. 90, n. 19, p. 799-807, 2012.

LIANG, W.; LEE, A. H.; BINNS, C. W.; HUANG, R.; HU, D.; SHAO, H. Soy consumption reduces risk of ischemic stroke: a case-control study in Southern China. **Neuroepidemiology**, v. 33, n. 2, p. 111-116, 2009.

LIN, X. Q.; HE, J. B.; ZHA, Z. G. Simultaneous determination of quercetin and rutin at a multi-wall carbon-nanotube paste electrodes by reversing differential pulse voltammetry, **Sens. Actuators B Chem.**, v. 119, p. 608, 2006.

LIU, S.; LUO, X.; LI, D.; ZHANG, J.; QIU, D.; LIU, W.; SHE, L.; YANG, Z. Tumor inhibition and improved immunity in mice treated with flavone from *Cirsium japonicum* DC. **International Immunopharmacology**, v. 6, n. 9, p. 1387-1393, 2006.

LIU, X. H.; LIU, H. F.; SHEN, X.; SONG, B. A.; BHADURY, P. S.; ZHU, H. L. Synthesis and molecular docking studies of novel 2-chloro-pyridine derivatives containing flavone moieties as potential antitumor agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 14, p. 4163-4167, 2010.

LU, J.; PAPP, L.V.; FANG, J.; RODRIGUEZ-NIETO, S.; ZHIVOTOVSKY, B.; HOLMGREN, A. Inhibition of mammalian thioredoxin reductase by some flavonoids: implications for myricetin and quercetin anticancer activity. **Cancer Research**, v. 66, n. 8, p. 4410-4418, 2006.

LUO, C.; ZOU, X.; LI, Y.; SUN, C.; JIANG, Y.; WU, Z. Determination of flavonoids in propolis-rich functional foods by reversed phase high performance liquid chromatography with diode array detection, **Food Chemistry**, v. 127, n. 1, p. 314-320, 2011.

MAGNUSZEWSKA, J.; KROGULEC, T. Application of hot platinum microelectrodes for determination of flavonoids in flow injection analysis and capillary electrophoresis. **Analytica Chimica Acta**, v. 786, p. 39–46, 2013.

MAHMOUD, A. M.; YANGA, W.; BOSLAND, M. C. Soy isoflavones and prostate cancer: A review of molecular mechanisms. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 140, p. 116–132, 2014.

MAHMOUD, A.; ASHOUR, M. B.; ABDEL-MONEIM, A.; AHMED, O. M. Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 26, n. 6, p. 483-490, 2012.

MANACH, C.; SCALBERT, A.; MORAND, C.; RÉMÉSY, C.; JIMÉNEZ, L. Polyphenols: food sources and bioavailability. **The American journal of clinical nutrition**, v. 79, n. 5, p. 727-747, 2004.

MARCCHO, J. H.; LEE, J. G.; YANG, Y.I.; KIM, J. H.; AHN, J. H.; BAEK, N. I.; LEE, K. T.; CHOI, J. H. Eupatilin, a dietary flavonoid, induces G2/M cell cycle arrest in human endometrial cancer cells. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, n. 8, p. 1737-1744, 2011.

MARKHAM, K. R.; PORTER, L. J. Flavonoids in the green algae(Chlorophyta). **Phytochemistry**, v. 8, n. 9, p. 1777-1781, 1969.

MARTENS, S.; MITHÖFER, A. Flavones and flavone synthases. **Phytochemistry**. v. 66, n. 20, p. 2399–2407, 2005.

MARTIN, P. M.; HORWITZ, K. B.; RYAN, D. S.; MCGUIRE, W. L. Phytoestrogen interaction with estrogen receptors in human breast cancer cells. **Endocrinology**, v. 103, p.1860–1867, 1978.

MENG, H-C.; ma, c-m. Flavan-3-ol-cysteine and acetylcysteine conjugates from edible reagents and the stems of *Cynomorium songaricum* as potent antioxidants. **Food chemistry**, v. 141, n. 3, p. 2691-2696, 2013.

MENGA, Q.; HANB, T.; WANGC, G.; ZHENG, N.; CAO, C.; XIE, S. Preparation of a natural dye doped Ormosil coating for the detection of formaldehyde in the optical gas sensor, **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 196, p. 238–244, 2014.

MIDDLETON JR, E. Effect of Plant Flavonoids on Immune and Inflammatory Cell Function. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 439, p. 175-182, 1998.

MIDDLETON JR, E.; KANDASWAMI, C. Effects of flavonoids on immune and inflammatory cell functions. **Biochemical Pharmacology**, n.43, v. 6, p. 1167–1179, 1992.

MOTTRAM, T.; HART, J.; PEMBERTON, R. A sensor based automatic ovulation prediction system for dairy cows, **Proceedings of 5th AISEM Conference**, 2000.

MUTHIAN, G.; BRIGHT, J. J. Quercetin, a flavonoid phytoestrogen, ameliorates experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through JAK-STAT pathway in T lymphocyte. **Journal of Clinical Immunology**, v. 24, n. 5, p. 542-552, 2004.

NISHINO, C.; ENOKI, N.; TAWATA, S.; MORI, A.; KOBAYASHI, K.; FUKUSHIMA, M. Antibacterial Activity of Flavonoids against *Staphylococcus epidermidis*, a Skin

Bacterium (Organic Chemistry). **Agricultural and biological chemistry**, v. 51, n. 1, p. 139-143, 1987.

NIU, T. Z.; ZHANG, Y. W.; BAO, Y. L.; WU, Y.; YU, C. L.; SUN, L. G.; YI, J. W.; HUANG, Y. X.; LI, Y. X. A validated high-performance liquid chromatography method with diode array detection for simultaneous determination of nine flavonoids in *Senecio cannabifolius* Less, **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 76, p. 44–48, 2013.

NOONAN, D. M.; BENELLI, R.; ALBINI, A. Angiogenesis and cancer prevention: a vision. **Cancer Prevention**, v. 174, p. 219–224, 2007.

NOVAK, I.; JANEIRO, P.; SERUGA, M.; OLIVEIRA-BRETT, A. M. Ultrasound extracted flavonoids from four varieties of Portuguese red grape skins determined by reverse-phase high-performance liquid chromatography with electrochemical detection, **Analytica Chimica Acta**, v. 630, n. 2, p. 107–115, 2008.

OMONI, A. O.; ALUKO, R. E. Soybean foods and their benefits: potential mechanisms of action. **Nutrition reviews**, v. 63, n. 8, p. 272-283, 2005.

ORTSATER, H.; GRANKVIST, N.; WOLFRAM, S.; KUEHN, N.; SJOHOLM, A. Diet supplementation with green tea extract epigallocatechin gallate prevents progression to glucose intolerance in db/db mice. **Nutrition & Metabolism**, v. 9, n. 11, 2012.

PAL, R.; PANIGRAHI, S.; BHATTACHARYYA, D.; CHAKRABORTI, A. S. Characterization of citrate capped gold nanoparticle-quercetin complex: Experimental and quantum chemical approach, **Journal of Molecular Structure**, v. 1046, p. 153–163, 2013.

PARK, Y. J.; KIM, H. J.; LEE, S. J.; CHOI, H. Y.; JIN, C.; LEE, Y. S. A new chromone, 11-hydroxy-sec-O-glucosylhamaudol from *Ostericum koreanum*. **Chemical & pharmaceutical bulletin**, v. 55, n. 7, p. 1065-1066, 2007.

PETERSON, J.; LAGIOU, P.; SAMOLI, E.; LAGIOU, A.; KATSOUYIANNI, K.; LA VECCIA, C.; DWYER, J.; TRICHOPOULOS, D. Flavonoid intake and breast cancer risk: a case-control study in Greece. **British Journal of Cancer**, v. 89, n.7, p. 1255–1259, 2003.

PIETTA, P-G. Flavonoids as antioxidants. **Journal of natural products**, v. 63, n. 7, p. 1035-1042, 2000.

QUINTON R. D. J.; WARFORD J.; RUPASINGHE H. P. V.; ROBERTSON, G. S. Target-based selection of flavonoids for neurodegenerative disorders. **Trends in pharmacological sciences**, v. 33, n. 11, p. 602-610, 2012.

RAMOS, S. Effects of dietary flavonoids on apoptotic pathways related to cancer chemoprevention. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 18, n. 7, p. 427–442, 2007.

RAOOF, J. B.; OJANI, R.; AMIRI-AREF, M.; BAGHAYERI, M. Electrodeposition of quercetin at a multi-walled carbon nanotubes modified glassy carbon electrode as a novel and efficient voltammetric sensor for simultaneous determination of levodopa, uric acid

and tyramine, **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 166–167, p. 508–518, 2012.

RAUHA, J. P.; REMES, S.; HEINONEN, M.; HOPIA, A.; KÄHKÖNEN, M.; KUJALA, T.; PIHLAJAC, K.; VUORELAA, H.; VUORELA, P. Antimicrobial effects of Finnish plant extracts containing flavonoids and other phenolic compounds. **International journal of food microbiology**, v. 56, n. 1, p. 3-12, 2000.

RÉVÉSZ, K.; TÜTTŐ, A.; SZELÉNYI, P.; KONTA, L. Tea flavan-3-ols as modulating factors in endoplasmic reticulum function, **Nutrition Research**. V. 31, n. 10, p. 731–740, 2011.

RIDNOUR, L. A.; THOMAS, D. D.; MANCARDI, D.; ESPEY, M. G.; MIRANDA, K.; M.; PAOLOCCI, N.; FEELISCH, M.; FUKUTO, J.; WINK, D. A. The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations. **Biological chemistry**, v. 385, n. 1, p. 1-10, 2004.

RIJKE, E. D.; OUT, P.; NIESSEN, W. M. A.; ARIESE, F.; GOOIJER, C.; BRINKMAN, U. A. T., Analytical separation and detection methods for flavonoids, **Journal of Chromatography A**, v. 1112, n. 1–2, p. 31–63, 2006.

ROBIN, V.; IRURZUN, A.; AMOROS, M.; BOUSTIE, J.; CARRASCO, L. Antipoliiovirus flavonoids from *Psiadia dentata*. **Antiviral Chem Chemother**, v. 12, p. 283–291, 2001.

RUIZ-LARREA, M. B.; MOHAN, A. R.; PAGANGA, G; MILLER, N. J.; BOLWELL, G. P.; RICE-EVANS, C. A. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. **Free radical research**, v. 26, n. 1, p. 63-70, 1997.

SAHINER, N. One step poly(quercetin) particle preparation as biocolloid and its characterization. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 452, p. 173-180, 2014.

SAHOO, S. K.; PARVEEN, S. PANDA, J. J. The present and future of nanotechnology in human health care. **Nanomedicine**, v. 1, p. 20-31, 2007.

SALMI, Z.; BENMEHDI, H.; LAMOURI, A.; DECORSE, P.; JOUINI, M.; YAGCI et al. Preparation of MIP grafts for quercetin by tandem aryl diazonium surface chemistry and photopolymerization. **Microchim. Acta**, v. 180, p. 1411, 2013.

SEO, H-J.; JEONG, K. S.; LEE, M-K.; PARK, Y. B.; JUNG, U. J.; KIM, H-J.; CHOI M-S. Role of naringin supplement in regulation of lipid and ethanol metabolism in rats. **Life sciences**, v. 73, n. 7, p. 933-946, 2003.

SHARMA, A. K.; BHARTI, S.; OJHA, S.; BHATIA, J.; KUMAR, N.; RAY; R.; KUMARI, S.; ARYA, D. S. Up-regulation of PPAR  $\alpha$ , heat shock protein-27 and-72 by naringin attenuates insulin resistance,  $\beta$ -cell dysfunction, hepatic steatosis and kidney damage in a rat model of type 2 diabetes. **British Journal of Nutrition**, v. 106, n. 11, p. 1713-23, 2011.

SIEDLER, S.; STAHLHUT, S. G.; MALLA, S.; MAURY, J.; NEVES, A. R. Novel biosensors based on flavonoid-responsive transcriptional regulators introduced into *Escherichia coli*, **Metabolic Engineering**, v. 21, p. 2–8, 2014.

SIMS, M. J.; LI, Q.; KACHOOSANGI, R. T.; WILDGOOSE, G. G.; COMPTON, R. G. Using multiwalled carbon nanotube modified electrodes for the adsorptive stripping voltammetric determination of hesperidin, **Electrochimica Acta**, v. 54, n. 22, p. 5030–5034, 2009.

SMITH, A. J.; KAVURU, P.; WOJTAS, L.; ZAWOROTKO, M. J.; SHYTLER, R. D. Cocrystals of quercetin with improved solubility and oral bioavailability, **Mol. Pharm.**, v. 8, p. 1867–1876, 2011.

SMITH, C.; HALLIWELL, B.; ARUOMA, O. Protection by albumin against the pro-oxidant actions of phenolic dietary components. **Food and Chemical Toxicology**, v. 30, n. 6, p. 483-489, 1992.

SOWA, M.; ŚLEPOKURA, K.; MATCZAK-JON, E. Cocrystals of fisetin, luteolin and genistein with pyridinecarboxamide cofomers: crystal structures, analysis of intermolecular interactions, spectral and thermal characterization, **CrystEngComm.**, v. 15, p. 7696–7708, 2013.

STANTCHEV, T. S.; MARKOVIC, I.; TELFORD, W. G.; CLOUSE, K. A.; BRODER, C. C. The tyrosine kinase inhibitor genistein blocks HIV-1 infection in primary human macrophages. **Virus Research**, v. 123, n. 2, p.178–189, 2007.

SUN, D.; DONG, L.; GUO, P.; SHI, X.; GAO, J.; REN, Y.; JIANG, X.; LI, W.; WANG, C.; WANG, Q. Simultaneous detection of flavonoids and phenolic acids in *Herba Lysimachiae* and *Herba Desmodii Styracifolii* using liquid chromatography tandem mass spectrometry, **Food Chemistry**, v. 138, n. 1, p. 139–147, 2013.

SUN, Q., ZHENG, Y.; ZHANG, X.; HU, X.; WANG, Y.; ZHANG, S.; ZHANG, D.; NIE, H. Novel immunoregulatory properties of EGCG on reducing inflammation in EAE. **Frontiers in bioscience: a journal and virtual library**, v. 18, p. 332-342, 2012.

TAKIKAWA, M.; INOUE, S.; HORIO, F.; TSUDA, T. Dietary anthocyanin-rich bilberry extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. **The Journal of nutrition**, v. 140, n. 3, p. 527-533, 2010.

TARHOVSKY, Y. S.; KIM, Y. A.; YAGOLNIK, E. A.; MUZAFAROV, E. N. Flavonoid–membrane interactions: Involvement of flavonoid–metal complexes in raft signaling, **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, v. 1838, n. 5, p. 1235-1246, 2014.

TARLE, D.; DVORZAK, I. **Antimicrobial activity of the plant *Cirsium oleraceum* (L.) Scop. Acta Pharm Jugosl**, v. 40, p. 569–571, 1999.

TERESCHUK, M. L.; RIERA, M. V.; CASTRO, G. R.; ABDALA, L. R. Antimicrobial activity of flavonoids from leaves of *Tagetes minuta*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 56, n. 3, p. 227-232, 1997.

TESIO, A. Y.; GRANERO, A. M.; VETTORAZZI, N. R.; FERREYRA, N. F.; RIVAS, G. A.; FERNÁNDEZ, H.; ZON, M. A. Development of an electrochemical sensor for the determination of the flavonoid luteolin in peanut hull samples. **Microchemical Journal**, v. 115, p. 100–105, 2014.

TOUNY L. H, BANERJEE, P. P. Identification of both Myt-1 and Wee-1 as necessary mediators of the p21-independent inactivation of the cdc-2/cyclin B1 complex and growth inhibition of TRAMP cancer cells by genistein. **Prostate**, v. 66, n. 14 p. 1542–1555, 2006.

TSUCHIYA, H.; IINUMA, M. Reduction of membrane fluidity by antibacterial sophoraflavanone G isolated from *Sophora exigua*. **Phytomedicine**, v. 7, n. 2, p. 161-165, 2000.

TSUDA, T.; WATANABE, M.; OHSHIMA, K.; NORINOBU, S.; CHOI, S. W.; KAWAKISHI, S.; OSAWA, T. Antioxidative activity of the anthocyanin pigments cyanidin 3-O- $\beta$ -D-glucoside and cyanidin. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 42, n. 11, p. 2407-2410, 1994.

TSUJI, P. A; WINN, N. R.; WALLE, T. Accumulation and metabolism of the anticancer flavonoid 5,7-dimethoxyflavone compared to its unmethylated analog chrysin in the Atlantic killifish. **Chemico-Biological Interactions**, v. 164, n. 1, p. 85-92, 2006.

ULIANA, C. V.; GARBELLINI, G. S.; YAMANAKA, H. Electrochemical investigations on the capacity of flavonoids to protect DNA against damage caused by textile disperse dyes. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 192, p. 188–195, 2014.

VALSARAJ, R.; PUSHPANGADAN, P.; SMITT, U. W.; ADSERSEN, A.; CHRISTENSEN, S. B.; SITTIE, A.; NYMAN, U.; NIELSEN, C.; OLSEN, C. E. New anti-HIV-1, antimalarial, and antifungal compounds from *Terminalia bellerica*. **Journal of natural products**, v. 60, n. 7, p. 739-742, 1997.

VELA, E. M.; BOWICK, G. C.; HERZOG, N. K.; ARONSON, J. F. Genistein treatment of cells inhibits arenavirus infection. **Antiviral research**, v. 77, n. 2, p. 153-156, 2008.

VENKATACHALAM, H.; YOGENDRA, N.; JAYASHREE, B. S. Synthesis, characterization and antioxidant activities of synthetic chalcones and flavones. **APCBEE Procedia**, n. 3, p. 209 – 213, 2012.

VOLIKAKIS, G. J.; EFSTATHIOU, C. E. Determination of rutin and other flavonoids by flow-injection/adsorptive stripping voltammetry using nujol-graphite and diphenylether-graphite paste electrodes. **Talanta**, v. 51, n. 4, p. 775–785, 2000.

WÄCHTER, G. A.; HOFFMANN, J. J.; FURBACHER, T.; BLAKE, M. E.; TIMMERMANN, B. N. Antibacterial and antifungal flavanones from *Eysenhardtia texana*. **Phytochemistry**, v. 52, n. 8, p. 1469-1471, 1999.

WALLE, T.; TA, N.; KAWAMORI, T.; WEN, X.; TSUJI, P. A.; WALLE, U. K. Cancer chemopreventive properties of orally bioavailable flavonoids—Methylated versus unmethylated flavones. **Biochemical pharmacology**, v. 73, n. 9, p. 1288-1296, 2007.

WANG, J.; FERRUZZI, M. G.; HO, L.; BLOUNT, J.; JANLE, E. M.; GONG, B.; PAN, Y.; GOWDA, G. A.; RAFTERY, D.; ARRIETA-CRUZ, I.; SHARMA, V.; COOPER, B.; LOBO, J.; SIMON, J. E.; ZHANG, C.; CHENG, A.; QIAN, X.; ONO, K.; TEFLOW, D. B.; PAVLIDES, C.; DIXON, R. A.; PASINETTI, G.M. Brain-targeted proanthocyanidin metabolites for Alzheimer's disease treatment. **The Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 15, p. 5144-5150, 2012.

WANG, K.; WU, Y.; LI, H.; LI, M.; ZHANG, D.; FENG, H.; FAN, H. Dual-functionalization based on combination of quercetin compound and rare earth nanoparticle Original Research Article. **Journal of Rare Earths**, v. 31, n. 7, p. 709-714, 2013.

WANG, M.; ZHANG, D.; TONG, Z.; XU, X.; YANG, X. Voltammetric behavior and the determination of quercetin at a flowerlike Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles modified glassy carbon electrode. **J. Appl. Electrochem.**, v. 41, p. 189, 2011.

WANG, W.; HUANG, C. Y.; TSAI, F. J. TSAI, C. C.; YAO, C. H.; CHEN, Y. S. Growth-promoting effects of quercetin on peripheral nerves in rats. **The International journal of artificial organs**, v. 34, n. 11, p. 1095-1105, 2011.

WEDICK, N. M.; PAN, A.; CASSIDY, A.; RIMM, E. B.; SAMPSON, L.; ROSNER, B.; WILLETT, W.; HU, F. B.; SUN, Q.; DAM, R. M. V. Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. **The American journal of clinical nutrition**, v. 95, n. 4, p. 925-933, 2012.

WILCOX, L. J.; BORRADAILE, N. M.; DREU, L. E.; HUFF, M. W. Secretion of hepatocyte apoB is inhibited by the flavonoids, naringenin and hesperetin, via reduced activity and expression of ACAT2 and MTP. **Journal of lipid research**, v. 42, n. 5, p. 725-734, 2001.

WILKOŁAZKA, J. A.; RUZGAS, T.; GORTON, L. Use of laccase-modified electrode for amperometric detection of plant flavonoids. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 35, n. 2-3, p. 238-241, 2004.

WILLIAMS, C. Healthy eating: clarifying advice about fruit and vegetables. **BMJ**, v. 310, p. 1453-1455, 1995.

WILLIAMS, C. M.; EL MOHSEN, M.A.; VAUZOUR, D.; RENDEIRO, C.; BUTLER, L.T.; ELLIS, J. A.; WHITEMAN, M.; SPENCER, J.P. Blueberry-induced changes in spatial working memory correlate with changes in hippocampal CREB phosphorylation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 45, n. 3, p. 295-305, 2008.

WILLIAMS, R. J.; SPENCER, J. P.; RICE-EVANS, C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules?. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 36, n. 7, p. 838-849, 2004.

WU, T.; GUAN, Y.; YE, J. Determination of flavonoids and ascorbic acid in grapefruit peel and juice by capillary electrophoresis with electrochemical detection, **Food Chemistry**, v. 100, n. 4, p. 1573-1579, 2007.

XIAO, J.; MUZASHVILID, T. S.; GEORGIEVE, M. I. Advances in the biotechnological glycosylation of valuable flavonoids. **Biotechnology Advances**, 2014.

XIAO, P.; ZHAO, F.; ZENG, B. Voltammetric determination of quercetin at a multi-walled carbon nanotubes paste electrode. **Microchem. J.**, v. 85, p. 244, 2007.

YANG, S.F.; YANG, W. E.; KUO, W.H.; CHANG, H. R.; CHU, S.C.; HSIEH, Y. S. Antimetastatic potentials of flavones on oral cancer cell via an inhibition of matrix-degrading proteases. **Archives of oral biology**, v. 53, n. 3, p. 287-294, 2008.

YU, S.H.; ZHAO, G. C. Preparation of Platinum Nanoparticles-Graphene Modified Electrode and Selective Determination of Rutin. **Int. J. Electrochem.**, p. 1, 2012.

YUAN, J-M. Green tea and prevention of esophageal and lung cancers. **Molecular nutrition & food research**, v. 55, n. 6, p. 886-904, 2011.

ZENG, L. M.; WANG, C. J., SU; J. Y., LI, D.; OWEN, N. L.; LU, Y.; LU, N.; ZHENG, Q. T. Flavonoids from the red alga *Acanthophora spicifera*. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 19, n. 11, p. 1097-1100, 2001.

ZHANG, L. L.; LI, L.; WU, D-P.; FAN, J. H.; LI, X.; WU, K. J.; WANG X. Y.; HE, D-L. A novel anti-cancer effect of genistein: reversal of epithelial mesenchymal transition in prostate cancer cells. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 29, n. 9, p. 1060-1068, 2008.

ZHANG, Y. Y.; LI, Z. C.; ZHU, J. K.; YANG, Z. Y.; WANG, Q. J.; HE, P. G.; FANG, Y. Z. Simultaneous determination of flavonoids and anthraquinones in chrysanthemum by capillary electrophoresis with amperometry detection. **Chinese Chemical Letters**, v. 21, n. 10, p. 1231–1234, 2010.

ZHANG, Y.; LIU, D. Flavonol kaempferol improves chronic hyperglycemia-impaired pancreatic beta-cell viability and insulin secretory function. **European journal of pharmacology**, v. 670, n. 1, p. 325-332, 2011.

ZHENG, L.; ZHANG, J. Q.; SONG, J. F. Ni(II)–quercetin complex modified multiwall carbon nanotube ionic liquid paste electrode and its electrocatalytic activity toward the oxidation of glucose. **Electrochim. Acta**, v. 54, p. 4559–4565, 2009.

ZHENG, W. F.; TAN, R. X.; YANG, L.; LIU, Z. L. Two flavones from *Artemisia giraldii* and their antimicrobial activity. **Planta medica**, v. 62, n. 2, p. 160-162, 1996.

ZHOU, J. R; GUGGER, E. T; TANAKA, T.; GUO, Y; BLACKBURN, G. L. CLINTON, S. K. Soybean phytochemicals inhibit the growth of transplantable human prostate carcinoma and tumor angiogenesis in mice. **The Journal of nutrition**, v. 129, n. 9, p. 1628-1635, 1999.

ZUAS, O.; HAMIMA, N.; SAMPORA, Y. Bio-synthesis of silver nanoparticles using water extract of *Myrmecodia pendan* (Sarang Semut plant). **Materials Letters**, v. 123, p. 156–159, 2014.