



ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA RUTINA: UMA REVISÃO

Isabelly da Silva Venancio de Macêdo¹; Karla Gomes Cunha¹; Ana Thayse Vieira Alves¹;
Rodrigo Molina Martins²; Mônica Oliveira da Silva Simões¹

RESUMO

Flavonoides são compostos fenólicos de ocorrência natural vastamente estudados devido a sua diversidade de atividades biológicas. Destacam-se estudos com a rutina, flavona natural que apresenta significativa atividade antioxidante com importante capacidade de proteção tecidual. Essa atividade está relacionada com a sua propriedade redutora e estrutura química, que neutraliza ou sequestra radicais livres, quelando os metais de transição e agindo tanto no início, como na transmissão do processo de oxidação. Este estudo tem o objetivo de analisar o potencial antioxidante da rutina através da revisão de artigos científicos publicados entre 2010 e 2016. Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura entre o período de julho a setembro de 2016 nas bases de dados Bireme, Lilacs, PubMed e Scielo utilizando como descritores os termos “flavonoide” e “rutina” associados a “atividade antioxidante”. Termos semelhantes foram consultados em inglês. A análise dos estudos encontrados confirmou o potencial antioxidante da rutina apresentando redução significativa dos radicais DDPH e ABTS, além da diminuição de lesões oxidativas e de marcadores de estresse oxidativo. O efeito antioxidante da rutina tem como benefício maior a prevenção e retardo do envelhecimento celular bem como a proteção tecidual, promovendo o equilíbrio dos processos químicos dos sistemas biológicos e revelando sua importância para fins de quimioprevenção. A reunião dos resultados descritos por essa revisão pode ser útil como contribuição para estudos posteriores e revela a capacidade promissora do investimento em formulações cosméticas e farmacêuticas a base de rutina.

Palavras-chave: Flavonoide. Rutina. Atividade Antioxidante.

ABSTRACT

Flavonoids are naturally occurring phenolic compounds extensively studied because of their diversity of biological activities. We emphasize studies with rutin, natural flavone that presents significant antioxidant activity with important capacity of tissue protection. This activity is related to its reducing property and chemical structure, which neutralizes or sequesters free radicals, chelating the transition metals and acting both at the beginning and in the transmission of the oxidation process. This study aims to analyze the antioxidant potential of rutin through the review of scientific articles published between 2010 and 2016. A bibliographical review of the literature was carried out between July and September of 2016 in the databases Bireme, Lilacs, PubMed and Scielo using as descriptors the terms "flavonoid" and "rutina" associated with "antioxidant activity". Similar terms have been consulted in English. The analysis of the studies found confirmed the antioxidant potential of the rutin presenting a significant reduction of the radicals DDPH and ABTS, besides the reduction of oxidative lesions and markers of oxidative stress. The antioxidant effect of rutin

¹Universidade Estadual da Paraíba. bellysvm@hotmail.com, karla.gomes.c@hotmail.com, thayseva@yahoo.com.br, moscg@uol.com.br

²Faculdade Maurício de Nassau. rodrigomolina2@hotmail.com

has as a major benefit the prevention and retardation of cellular aging as well as tissue protection, promoting the balance of chemical processes of biological systems and revealing their importance for the purpose of chemoprevention. Meeting the results described by this review can be useful as a contribution to further studies and reveals the promising ability of investment in routine cosmetic and pharmaceutical formulations.

Keywords: Flavonoid. Routine. Antioxidant activity.

1. INTRODUÇÃO

Flavonoides são compostos fenólicos de ocorrência natural numerosamente presentes em espécies vegetais. São amplamente conhecidos e estudados devido as suas inúmeras atividades biológicas que conferem efeitos benéficos à saúde humana, como sua atividade antioxidante, vasodilatadora e anti-inflamatória (SOUSA et al., 2015).

Estudos mostram que mais de 4000 tipos de flavonoides já foram encontrados, sendo divididos em flavonóis, flavonas, catequinas, flavanonas, antocianinas e chalconas (CHUA, 2013). Dentre eles tem se destacado os estudos com a rutina, um flavonoide natural que possui uma significativa atividade antioxidante com importante capacidade de proteção tecidual (AL-REJAIE et al., 2013).

A rutina é derivada de uma flavona natural encontrada em abundância em trigo sarraceno (*Fagopyrum esculentum*) e também está presente em outras plantas, como aspargos e frutas cítricas (NGUYEN et al., 2013). As espécies de *Bauhinia* possuem várias substâncias, como flavonoides livres e glicosilados, assim como a *B. purpúrea* da qual também foram isolados diversos flavonoides, entre eles a rutina (PESSOA et al., 2014).

Apesar de serem essenciais para o metabolismo celular, os radicais livres estão relacionados e ao surgimento e desenvolvimento de uma série de patologias sobretudo degenerativas (RIBEIRO et al., 2010). Diversos estudos mostram que os radicais livres têm a capacidade de causar danos irreversíveis ao DNA e dano celular através da oxidação lipídica e proteica, estando ainda intimamente relacionados a uma variedade de doenças metabólicas, incluindo a obesidade, dislipidemias, fadiga e anemias (SU et al., 2014).

Diversos fatores podem levar a indução da produção e acúmulo de radicais livres, a exemplo do exercício físico intenso que pode levar ao aparecimento de lesões por estresse oxidativo (SU et al., 2014). A utilização de algumas drogas também pode desencadear o processo de estresse oxidativo. O metotrexato, por exemplo, é conhecido por causar efeitos tóxicos agudos, o metotrexato inibe a NADH e glutathione redutase, que atuam como antioxidantes citosólicos (ERDOGAN et al., 2015). O estresse é gerado por dano cumulativo devido à ação de espécies reativas oxigenadas e nitrogenadas, que deveriam ser reduzidas por mecanismos antioxidantes (SU et al., 2014). A atividade antioxidante da rutina está relacionada com a propriedade redutora e a sua estrutura química, que neutraliza ou sequestra radicais livres, quelando os metais de transição e agindo tanto no início, como na transmissão do processo de oxidação (PAULA et al., 2015).

Considerando o papel dos radicais livres no desenvolvimento dos processos patológicos de várias doenças, bem como a importância da utilização de antioxidantes eficientes para fins preventivos e terapêuticos, este estudo tem o objetivo de analisar o potencial antioxidante da rutina através da revisão de artigos científicos que relatam pesquisas relevantes sobre o assunto citado, publicadas entre os anos de 2012 e 2016.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura entre o período de julho e setembro de 2016 nas bases de dados Bireme, Lilacs, PubMed e Scielo utilizando como descritores os termos “flavonoide” e “rutina” associados a “atividade antioxidante”. Termos semelhantes foram consultados na língua inglesa “flavonoid”, “rutin”, combinados a “antioxidant activity”“. Foram incluídos nessa revisão os artigos publicados entre os anos de 2010 e 2016, dando prioridade aos artigos mais recentes e àqueles que enfatizam o potencial antioxidante da rutina. Foram excluídos do levantamento de dados, os artigos que mesmo encontrados na busca não abordavam o assunto proposto, mostraram-se irrelevantes e os que não se encaixavam no intervalo de tempo determinado para essa revisão.

3. RESULTADOS

A análise dos estudos encontrados confirmou o potencial antioxidante da rutina apresentando redução significativa dos radicais DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila) e ABTS (ácido 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolina-6-Sulfônico), evitando o envelhecimento celular precoce. Além disso pôde-se observar ainda que a administração de rutina foi capaz de diminuir significativamente lesões oxidativas, diminuindo os níveis de marcadores de estresse oxidativo como dialdeído malônico (MDA), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e sulfridilglutationa (GSH); aumentando os níveis de enzimas antioxidantes e aumentando a expressão dos genes responsáveis por codificar a produção dessas proteínas.

4. DISCUSSÃO

O efeito antioxidante da rutina tem como benefício maior a prevenção e retardo do envelhecimento celular, o que justifica a necessidade de estudos para se determinar a sua efetividade (RIBEIRO et al., 2010). Em estudos utilizando a metodologia do radical livre DPPH, Ribeiro et al. (2010) avaliou a rutina em uma solução metamólica na concentração de 0,4 mmol/L do radical livre DPPH que comprovou o seu efeito antioxidante através pelo surgimento de manchas amareladas, sob o fundo púrpuro, resultantes da redução do radical DPPH. A rutina mostrou atividade ao sequestrar esse radical, consumindo-o quase que totalmente nos primeiros 10 minutos de teste. Em acordo com esse resultado, os estudos de Pessoa et al., (2014) utilizando o radical DPPH e ABTS com a espécie *B. purpúrea*, rica em rutina, apresentou elevado potencial antioxidante em comparação com o radical superóxido relacionado as reações de estresse oxidativo.

Os resultados de Oliveira (2016) corroboram com os supracitados, uma vez que foi analisada a capacidade antioxidante da rutina de três linhagens de *Saccharomyces cerevisiae* e todas elas apresentaram atividade antioxidante com eficácia dose-dependente, isto é, foi observado a diminuição do efeito oxidativo do peróxido de hidrogênio, aumentando o tempo de sobrevivência das linhagens analisadas porém foi constatado também a necessidade de uma dose elevada de rutina para que os efeitos antioxidantes do peróxido de hidrogênio sejam anulados.

Uma outra metodologia para determinação da atividade antioxidante da rutina foi utilizada por Nguyen et al., (2013) analisando sua capacidade de redução férrica em comparação com uma formulação farmacêutica já comercializada (Trolox) sobre a qual superou a atividade. Nessa mesma perspectiva estudos realizados por Bratu et al., (2014) evidenciaram o potencial antioxidante da rutina por quimioluminescência através da

detecção de complexos de rutina com zinco ou cobre, sendo a rutina complexada ao zinco detentora de maior atividade antioxidante.

Além desses estudos, foram encontradas também avaliações da atividade antioxidante da rutina *in vivo*. O estudo de Al-Rejaie et al., (2013) com camundongos divididos em um grupo com dieta rica em colesterol e um grupo controle com dieta a base de ração, mostrou que após a administração de rutina no grupo de animais que recebia a dieta rica em colesterol, foi possível observar que os níveis de MDA diminuíram para 263,56 mmol/g, o H_2O_2 para 1,8 μM e os níveis da forma GSH aumentaram para 192,87 nmol/100mg, além do aumento na expressão dos genes da enzima glutatona redutase (Gr) e glutatona peroxidase (Gpx) no tecido hepático comprovando assim a atividade antioxidante do flavonoide. Resultados semelhantes foram encontrados por KHAN et al., (2012), que estudou o estresse oxidativo induzido por tetracloreto de carbono (CCl_4) em camundongos. Foi encontrado que a rutina reverteu a redução da GSH, aumentando de 0,6 μM /g após a administração de CCl_4 , para 1,17 μM /g e 1,18 μM /g após a administração de 50 mg/kg e 70 mg/kg de rutina, respectivamente. Além disso, as enzimas antioxidantes catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD), Glutatona transferase (GST), glutatona peroxidase (GSH-Px) e glutatona redutase (GSR) que haviam sido reduzidas aproximadamente pela metade após a administração do tetracloreto; tiveram seus níveis restaurados para a normalidade após a administração de rutina.

Outro estudo com animais foi feito por Erdogan et al., (2015), utilizando rutina, metotrexato e como controle solução salina. Apesar dos níveis do grupo tratado com rutina terem se apresentado mais baixos que os do grupo tratado somente com metotrexato (2,41 contra 1,45 mmol/g) foi possível concluir que a rutina não foi capaz de restaurar as lesões oxidativas completamente. O mesmo padrão de resultado se repetiu para os níveis de SOD e GSH-Px, porém as diferenças foram ainda mais marcantes. O grupo tratado apenas com metotrexato apresentou uma diminuição de 304,35 U/g nos níveis de SOD, enquanto o grupo tratado também com rutina apresentou uma diminuição 130,15 U/g.

Ainda nessa perspectiva, foi encontrado um estudo de avaliação da atividade antioxidante da rutina por meio de ensaios clínicos. Henneberg et al., (2013) realizou a avaliação da atividade antioxidante dos flavonoides quercetina, hesperidina, hesperidina, miricetina e rutina. Dentre os resultados observou-se um maior potencial antioxidante com a rutina e quercetina com relação aos demais flavonoides testados. Foi demonstrado que uma dose de 30 $\mu mol/L$ de rutina foi responsável por reduzir pela metade a produção de espécies oxidantes em pacientes com anemia falciforme, comparados com pacientes saudáveis. Ambos os grupos de pacientes haviam sido sujeitos à ação oxidante de terc-butil hidroperóxido. É importante ressaltar, porém, que os pacientes que participaram do estudo haviam iniciado seu tratamento com hidroxureia, assim, não é possível excluir o efeito dessa droga dos resultados da pesquisa.

A diversidade de estudos e metodologias aplicadas confirmam a significativa atividade antioxidante da rutina, bem como seu efeito inibidor contra a peroxidação de lipídios, proteínas, membranas celulares e doenças mediadas por estresse oxidativo e ressaltam seu importante papel na proteção tecidual (AL-REJAIE et al., 2013).

5. CONCLUSÃO

O equilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e sua desintoxicação é fundamental para a vitalidade dos sistemas biológicos. Perturbações nesse equilíbrio tem a

capacidade de aumentar a produção de peróxidos e radicais livres que causam danos aos componentes celulares como lipídios, proteínas e ácidos nucléicos. Este estudo permitiu observar o importante papel rutina em combate aos processos de oxidação que ocorrem nos sistemas biológicos, foi possível ressaltar sua potencial atividade antioxidante através de diversas metodologias de pesquisa diferentes através das quais também foi permitido inferir outras atividades biológicas da rutina como antitumoral e anti-inflamatória. Levando em consideração a variedade de estudos que comprovam a atividade antioxidante da rutina bem como sua ampla distribuição na natureza, estando presente em muitos frutos e vegetais, pode-se considerar a importância do estudo da rutina para fins de quimioprevenção. A reunião dos resultados descritos por essa revisão pode ser útil como contribuição para estudos posteriores que sigam a perspectiva dessa abordagem e revela a capacidade promissora do investimento em formulações cosméticas e farmacêuticas devido a sua propriedade antioxidante comprovada.

REFERÊNCIAS

- AL-REJAIE, S. S.; ALEISA, A.M.; SAYED-AHMED, M. M.; SHABANAH, O.A. A.; ABUHASHISH, H. M.; AHMED, M. M.; AL-HOSAINI, K. A.; HAFEZ, M. M. Protective effect of rutin on the antioxidant genes expression in hypercholesterolemic male Westar rat. **BMC complementary and alternative medicine**, Londres, v.13, n.1, p.1, 2013.
- BRATU, M. M.; BIRGHILA, S.; MIRESAN, H.; NECREANU-PIRJOL, T.; PRAJITURA, C.; CALINESCU, M.; Biological activities of Zn (II) and Cu(II) complexes with quercetin and rutin: Antioxidant properties and UV-protection capacity. **Revista de Chimie**, Bucureste, v. 65, p. 544-549, 2014.
- CHUA, L. S. A review on plant-based rutin extraction methods and its pharmacological activities. **Journal of ethnopharmacology**, Amsterdam, v. 150, n. 3, p. 805-817, 2013.
- ERDOGAN, E.; LLGAZ, Y.; GURGOR, P.N.; OZTAS, Y.; TOPAL, T.; OZTAS, E. Rutin ameliorates methotrexate induced hepatic injury in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, São Paulo, v. 30, n.11, p. 778-784, 2015.
- HENNEBERG, R; OTUKI, M.F.; FURMAN, A.E.F.; HERMANN, P.; NASCIMENTO, A.J.; LEONART, M.S.S.. Protective effect of flavonoids against reactive oxygen species production in sickle cell anemia patients treated with hydroxyurea. **Revista brasileira de hematologia e hemoterapia**, São José do Rio Preto, v.35, n.1, p. 52-55, 2013.
- KHAN, R. A.; KHAN, M. R.; SAHREEN, S. CCl₄-induced hepatotoxicity: protective effect of rutin on p53, CYP2E1 and the antioxidative status in rat. **BMC complementary and alternative medicine**, Londres, v.12, n.1, p.1, 2012.
- NGUYEN, T. A.; LIU, B.; ZHAO, J.; THOMAS D. S.; HOOK, J. M. An investigation into the supramolecular structure, solubility, stability and antioxidant activity of rutin/cyclodextrin inclusion complex. **Food chemistry**, Amsterdam, v. 136, n. 1, p 186-192, 2013.



OLIVEIRA, G. L. S. Capacidade antioxidante celular da rutina frente ao dano oxidativo induzido em linhagens mutantes de *Saccharomyces cerevisiae*. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, Araraquara v. 36, n. 3, 2016.

PAULA, C. S.; CANTELI, V. C. D.; HIROTA, B. C. K.; CAMPOS, R.; OLIVEIRA, V. B.; KALEGARI, M.; SILVA, C. B.; SILVA, G. M.; MIGUEL, O. G.; MIGUEL, M. D. Potencial antioxidante in vitro das folhas da *Bauhinia unguolata L.* **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 35, n. 2, p. 217-222, 2014.

RIBEIRO, S. O.; OLIVEIRA, T. T.; ZATTI, R. A.; SILVA, S. R. S.; NAGEM, T. J. Avaliação antioxidante de flavonoides de *Citrus sp.* **ANAIS SIMPAC**, Viçosa, v. 2, n. 1, 2010.

SANTOS, P. M.; ALMEIDA, P. D. O.; LIMA, E. S.; MORAES, M. O.; COSTA, P. M.; MEIRA, A. S.; PESSOA, C. Ó.; VALENTE, L. M. M.; VEIGA JUNIOR, V. F. Perfil de flavonoides e avaliação do potencial antioxidante e citotóxico de *Bauhinia purpurea (Fabaceae)* da região amazônica. **Revista Química. Nova**, São Paulo, v.37, n.1, p. 89-94, 2014.

SOUSA, J. R.; FARIAS, M. Y. V.; LEMOS, C. M. G. F.; SILVA, J. A.; SOUZA, M. C. M.; GONÇALVES, L. R. B. Avaliação da casca de *Passiflora edulis* como fonte de flavonoides. **Blucher Chemical Engineering Proceedings**, v. 1, n. 2, p. 556-563, 2015.

SU, K.Y.; YU, C.Y.; CHEN, Y.W.; HUANG, Y.T.; CHEN, C.T.; WU, H.F.; CHEN, Y.L.S. Rutin, a Flavonoid and Principal Component of *Saussurea Involucrata*, Attenuates Physical Fatigue in a Forced Swimming Mouse Model. **International Journal of Medical Sciences**, v.11, n. 5, p. 528-537, 2014.