

POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS FLAVONOIDES NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DO SONO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.6581525200512>

Data de aceite: 13/06/2025

Hugo Henrique de Lima Moura Sousa

Universidade Federal de Pernambuco,
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/2453982923257421>

Luiz Vinícius Martins de Lima

Universidade Federal de Pernambuco,
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/1449234023593702>

Maria Letícia Marinho Santos

Universidade Federal de Pernambuco,
Recife - PE
<https://lattes.cnpq.br/1433912571139113>

Gutemberg Aleixo da Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/3195965857627733>

Emanuela Rodrigues dos Santos

Universidade Federal de Pernambuco,
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/6107110656857973>

Jigdálías Eulalia da Silva

Universidade Federal de Pernambuco,
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/1312723839500280>

Gabriela Thaina Soares de Andrade

Universidade Federal de Pernambuco,
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/3585508473912754>

Isaac Ferreira Mendonça

Universidade Federal de Pernambuco,
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/5503279641908656>

Carlos Henrique Costa Moura

Universidade Federal de Pernambuco,
Recife - PE
<https://lattes.cnpq.br/4888087809129055>

Sara de Lima Siqueira

Universidade Federal de Pernambuco,
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/4230852360752443>

Andréa Lopes Bandeira Delmiro Santana

Universidade Federal de Pernambuco,
Recife - PE
<http://lattes.cnpq.br/8907217706672367>

RESUMO: Esta revisão bibliográfica explora a relação entre flavonoides, compostos fenólicos amplamente distribuídos no reino vegetal, e os distúrbios do sono, como insônia e ansiedade. Os flavonoides destacam-se por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, ansiolíticas e neuroprotetoras, atuando principalmente por meio da modulação dos receptores

GABA-A e da atenuação do estresse oxidativo, fatores intimamente associados à regulação da qualidade do sono. A partir da análise de seis estudos publicados entre 2014 e 2024, observou-se que substâncias como rutina, apigenina, quercetina e silimarina apresentaram efeitos sedativos e antidepressivos em modelos animais. Ademais, dietas ricas em flavonoides foram correlacionadas a uma melhor qualidade do sono em estudos populacionais, demonstrando impacto positivo na latência e duração do sono, bem como na redução de sintomas relacionados ao estresse e à depressão. Embora os resultados sejam promissores, a literatura ainda carece de ensaios clínicos robustos em humanos que definam parâmetros seguros e eficazes de uso. Conclui-se que os flavonoides possuem um potencial terapêutico relevante como alternativas naturais no manejo de distúrbios do sono, sendo necessária a realização de pesquisas futuras que consolidem sua aplicabilidade clínica e ampliem o acesso a opções terapêuticas mais seguras e acessíveis à população.

PALAVRAS-CHAVES: Flavonoides; Distúrbios do sono; Antioxidantes.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF FLAVONOIDS IN THE TREATMENT OF SLEEP DISORDERS: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: This literature review explores the relationship between flavonoids, phenolic compounds widely distributed in the plant kingdom, and sleep disorders such as insomnia and anxiety. Flavonoids stand out for their antioxidant, anti-inflammatory, anxiolytic, and neuroprotective properties, acting mainly through the modulation of GABA-A receptors and the attenuation of oxidative stress—factors closely associated with the regulation of sleep quality. Based on the analysis of six studies published between 2014 and 2024, it was observed that substances such as rutin, apigenin, quercetin, and silymarin showed sedative and antidepressant effects in animal models. Moreover, diets rich in flavonoids were correlated with better sleep quality in population studies, demonstrating a positive impact on sleep latency and duration, as well as on the reduction of symptoms related to stress and depression. Although the results are promising, the literature still lacks robust clinical trials in humans that define safe and effective parameters of use. It is concluded that flavonoids have relevant therapeutic potential as natural alternatives in the management of sleep disorders, and further research is needed to consolidate their clinical applicability and expand access to safer and more accessible therapeutic options for the population.

KEYWORDS: Flavonoids; Sleep disorders; Antioxidants.

INTRODUÇÃO

Os flavonoides constituem uma das classes mais importantes de metabólitos secundários, pertencentes ao grupo dos compostos fenólicos e amplamente distribuídos em todo o reino vegetal. Estima-se que existam atualmente mais de 6.000 flavonoides identificados, embora algumas fontes mencionem cerca de 4.200 variedades, ressaltando a notável diversidade estrutural e funcional desses compostos (Panche et al., 2016). No contexto biológico, os flavonoides desempenham papéis essenciais nas plantas, atuando

na defesa contra patógenos, na atração de polinizadores, na proteção contra a radiação ultravioleta e na regulação do crescimento celular.

Do ponto de vista químico, os flavonoides compartilham uma estrutura básica caracterizada pelo arranjo C6-C3-C6, composta por dois anéis aromáticos, denominados A e B, ligados por uma cadeia de três carbonos, que pode ser linear ou formar um anel heterocíclico, conhecido como anel C. As variações na saturação, oxidação e nos padrões de substituição dessa cadeia permitem a classificação dos flavonoides em diversos subgrupos, tais como flavonas, flavonóis, flavanonas, isoflavonas, antocianinas, flavanóis e chalconas (Kumar & Pandey, 2013). Essa diversidade estrutural confere aos flavonoides uma ampla gama de propriedades biológicas, incluindo atividades antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, ansiolítica e neuroprotetora.

Nos últimos anos, a literatura científica tem evidenciado o potencial dos flavonoides no manejo de distúrbios neuropsiquiátricos, como depressão e insônia, condições frequentemente inter-relacionadas que impactam negativamente a qualidade de vida. Por exemplo, flavonoides extraídos do caule de *Polygoni multiflori* demonstraram reduzir significativamente comportamentos depressivos em modelos experimentais, evidenciados pela diminuição do tempo de imobilidade em testes comportamentais padronizados. Esse efeito antidepressivo sugere que os flavonoides dessa planta podem modular mecanismos neurobiológicos associados ao humor e ao sono, contribuindo assim para a melhora de quadros relacionados à insônia (Zhang et al., 2023). Além disso, outros flavonoides, como os derivados da quercetina, amplamente presentes em diversas plantas e alimentos, apresentam propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras que podem, indiretamente, favorecer a regulação do sono e do estado emocional (Li et al., 2016).

Diante desse contexto, esta revisão tem como objetivo explorar de forma abrangente a literatura científica sobre os flavonoides, destacando as evidências que sustentam seu potencial terapêutico no tratamento de distúrbios do sono. Ao analisar criticamente os dados disponíveis, busca-se contribuir para um entendimento mais aprofundado das interações entre os flavonoides e os sistemas neurofisiológicos envolvidos na regulação do sono, visando promover o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes, seguras e baseadas em recursos naturais para o manejo dessas condições prevalentes na população.

METODOLOGIA

A busca por artigos científicos foi realizada de forma colaborativa por todos os integrantes desta pesquisa. Para tal, foram consultadas quatro bases de dados amplamente reconhecidas: Scopus, ScienceDirect, Google Acadêmico e PubMed. A pesquisa bibliográfica foi conduzida utilizando os descritores “flavonoides”, “distúrbios do sono” e

“intervenção no sono”, além de combinações desses termos, aplicando-se operadores booleanos AND e OR para otimizar a recuperação dos resultados relevantes.

Foram estabelecidos critérios claros de inclusão e exclusão para garantir a qualidade e pertinência dos estudos selecionados. Os critérios de inclusão compreenderam: (i) artigos publicados no período de 2014 a 2024; (ii) estudos que investigaram explicitamente a relação entre flavonoides e distúrbios do sono; e (iii) trabalhos experimentais, conduzidos tanto com modelos animais quanto humanos. Por sua vez, os critérios de exclusão abrangeram: (i) artigos que não apresentavam relação direta com os flavonoides ou com distúrbios do sono; (ii) estudos que apresentavam baixa qualidade metodológica; e (iii) publicações indisponíveis nos idiomas inglês, português ou espanhol.

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas: na primeira, procedeu-se à leitura exploratória dos títulos e resumos, com o objetivo de eliminar os artigos que se mostravam fora do escopo temático ou que não atendiam aos critérios de inclusão previamente definidos. Na segunda fase, os artigos pré-selecionados foram analisados na íntegra, assegurando-se que contemplavam todos os critérios estabelecidos e que forneciam informações relevantes e consistentes para os propósitos desta revisão.

A extração de dados priorizou informações relacionadas às propriedades biológicas dos flavonoides, seus mecanismos de ação vinculados aos distúrbios do sono, bem como os principais resultados de intervenções clínicas e experimentais reportadas nos estudos. A análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa, com foco na identificação de tendências e consensos entre as evidências disponíveis, além da avaliação crítica das limitações e dos pontos de divergência encontrados na literatura revisada.

DESENVOLVIMENTO

De acordo com a metodologia adotada, foram selecionados seis artigos, cujas principais informações encontram-se sintetizadas na Tabela 1. A análise da amostra evidencia que a classe dos flavonoides se destaca como potencial precursora de fármacos ou compostos terapêuticos para o tratamento de distúrbios relacionados ao sono, como ansiedade e insônia, além de contribuir para a melhora da qualidade do sono.

| OBJETIVO | FLAVONOIDE | CONCLUSÃO | AUTORES/ ANO |
|--|--|---|-------------------------|
| Explorar os efeitos protetores dos Flavonoides de <i>Polygoni Multiflori Caulis</i> contra distúrbios do sono. | Rutina e Apigenina | Os flavonoides apresentaram efeitos significativos de eliminação de radicais livres <i>in vitro</i> . <i>In vivo</i> , ele pode exibir efeito de melhora do sono em camundongos com insônia induzida por PCPA por meio da supressão da depressão, encurtando o tempo de latência do sono e prolongando a duração do sono. | Zhong et al/ 2024 |
| Avaliar os efeitos sedativos e ansiolíticos das partes aéreas de <i>C. sicula</i> e a determinação do mecanismo sedativo-ansiolítico desses compostos por estudo in silico | Rutina e Quercetina | Esta pesquisa em fitoquímica, <i>in vivo</i> e <i>in silico</i> , estabeleceu o mecanismo sedativo-ansiolítico e validou o uso de <i>C. sicula</i> para fins sedativos na medicina tradicional. | Ağören et al/ 2024 |
| Investigar os efeitos sedativos, ansiolíticos e antidepressivos do extrato da casca de <i>Chaetocarpus castanocarpus</i> . | Metabólitos em geral | As características neuro farmacológicas da planta são atribuídas à presença de muitos compostos bioativos. Como resultado, o estudo sugere que a casca da planta poderia ser uma fonte de medicamentos candidatos para o tratamento da depressão, insônia e outras condições neurológicas. | Rahmam et al/ 2024 |
| Investigar se o consumo de alimentos ricos em flavonoides a nível populacional está ligado à prevenção de problemas de sono | Antocianidinas, flavan-3-óis, flavonas, flavonóis. | A falta de sono está associada a níveis mais baixos de antocianidinas, flavan-3-óis, flavonas, flavonóis, e a quantidade total de flavonóides. | Wang et al / 2023 |
| Testar se os (poli)fenóis totais, subclasses e individuais podem ser moléculas candidatas associadas à qualidade do sono | Flavanonas e flavonas | Uma maior ingestão alimentar de certos (poli)fenóis pode estar potencialmente associada a uma melhor qualidade do sono. | Godos et al/ 2020 |
| Investigar a potencial atividade antidepressiva da silimarina em camundongos. | Silimarina | Os resultados indicam que a silimarina exibe atividade semelhante à antidepressiva, provavelmente através do alívio do estresse oxidativo pela modulação da resposta à corticosterona e do sistema de defesa antioxidante no hipocampo e no córtex cerebral dos camundongos. | Thakare et al / 2016 |

Tabela 1. Resumo das principais informações extraídas dos artigos selecionados.

Um dos estudos analisados demonstrou que a ocorrência de sono insuficiente está associada a menores níveis plasmáticos de diversas subclasses de flavonoides, incluindo antocianidinas, flavan-3-óis, flavonas e flavonóis, bem como a uma redução na ingestão total desses compostos (Wang et al., 2023). Tais evidências corroboram a hipótese de que o consumo regular de flavonoides pode estar positivamente correlacionado com a qualidade do sono.

No que se refere aos mecanismos de ação, os flavonoides demonstram afinidade particular pelos receptores GABA-A, que mediam a ação do ácido gama-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. A ativação desses receptores desempenha papel fundamental na redução da excitabilidade neuronal, promovendo efeitos de calma e relaxamento. Ao interagir com os receptores GABA-A, os flavonoides potencializam a ação do GABA, intensificando seus efeitos inibitórios e, consequentemente, induzindo respostas sedativas e ansiolíticas (Catarino, 2015).

Flavonoides como a apigenina, abundantemente presente na camomila, destacam-se pela sua capacidade de modular positivamente os receptores GABA-A, reduzindo a ansiedade e favorecendo tanto o início quanto a manutenção do sono. Assim, tais compostos assumem relevância terapêutica no manejo de distúrbios do sono, como a insônia, além de atuarem na mitigação de estados ansiosos.

Outro aspecto de grande relevância está relacionado ao papel dos flavonoides na modulação do estresse oxidativo. Evidências crescentes indicam que a privação ou perda crônica de sono está fortemente associada ao aumento do estresse oxidativo, caracterizado por um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade antioxidante do organismo (Sanches, 2003). Nesse contexto, os flavonoides, amplamente reconhecidos por suas propriedades antioxidantes, atuam como agentes preventivos e mitigadores, contribuindo para a neutralização dos radicais livres intracelulares e, consequentemente, para a proteção dos sistemas biológicos contra processos degenerativos e inflamatórios (Wang et al., 2023).

Diversos estudos incluídos nesta revisão corroboram tais efeitos. Por exemplo, Zhong et al. (2024) demonstraram que flavonoides extraídos de *Polygoni Multiflori Caulis* apresentaram significativa capacidade de eliminação de radicais livres in vitro e melhoraram parâmetros relacionados ao sono em modelos murinos de insônia. Da mesma forma, Ağören et al. (2024) validaram, por meio de estudos fitoquímicos, in vivo e in silico, os efeitos sedativo-ansiolíticos de flavonoides como rutina e quercetina presentes em *C. sicula*, corroborando seu uso tradicional como agente calmante.

Além disso, investigações populacionais sugerem que dietas ricas em flavonoides podem estar associadas a uma melhor qualidade do sono, como indicado pelos estudos de Godos et al. (2020) e Wang et al. (2023). Tais achados reforçam a importância do consumo alimentar regular desses compostos na promoção da saúde do sono e na prevenção de transtornos associados.

Por fim, o estudo de Thakare et al. (2016) evidenciou que a silimarina, um flavonoide extraído de *Silybum marianum*, apresenta atividade antidepressiva em modelos experimentais, possivelmente por meio da modulação do estresse oxidativo e do sistema de resposta à corticosterona, mecanismos que também podem interferir positivamente na regulação do sono.

CONCLUSÃO

Em síntese, os flavonoides, compostos bioativos com destacadas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuromoduladoras, demonstram, conforme evidenciado na literatura revisada, um promissor potencial terapêutico no tratamento de distúrbios do sono e em condições associadas, como a ansiedade e a depressão. Diversos estudos apontam que esses compostos podem influenciar positivamente a qualidade do sono, seja por meio da modulação de sistemas neuroquímicos, especialmente os receptores GABA-A, seja pela mitigação do estresse oxidativo e de processos inflamatórios no sistema nervoso central.

Embora os dados experimentais e clínicos revisados indiquem benefícios relevantes, ainda são necessários estudos adicionais, especialmente ensaios clínicos robustos, que esclareçam de forma definitiva os mecanismos de ação, estabeleçam as dosagens ideais e avaliem a eficácia dos flavonoides em diferentes populações. A continuidade das pesquisas nesse campo poderá consolidar o uso dos flavonoides como alternativas terapêuticas naturais, acessíveis e seguras para o manejo dos distúrbios do sono.

Assim, esta revisão destaca o significativo potencial dos flavonoides como agentes coadjuvantes ou principais no tratamento de transtornos relacionados ao sono, reforçando sua relevância como um campo fértil para futuras investigações científicas e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras e baseadas em recursos naturais.

REFERÊNCIAS

CATARINO, Marcelo et al. Antioxidant capacities of flavones and benefits in oxidative-stress related diseases. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 15, n. 2, p. 105-119, 2015.

GODOS, Justyna et al. Specific dietary (poly) phenols are associated with sleep quality in a cohort of Italian adults. *Nutrients*, v. 12, n. 5, p. 1226, 2020.

KARPUZ AĞOREN, Büşra; AKKOL, Esra; CELIK, Ismail; SOBARZO-SÁNCHEZ, Eduardo. Sedative and anxiolytic effects of *Capparis sicula* DuRoi: in vivo and in silico approaches with phytochemical profiling. *Frontiers in Pharmacology*, v. 15, 2024.

KUMAR, Sunil; PANDEY, Ashutosh K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal*, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2013/162750>

LI, X. et al. Quercetin: a review of its pharmacological effects. *Inflammopharmacology*, v. 24, n. 2-3, p. 89-100, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10787-016-0260-3>.

PANCHÉ, Anu N.; DUBEY, Pratima; PAWAR, Swati S. Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, v. 5, e47, 2016.

RAHMAN, R. et al. Bark extract of *Chaetocarpus castanocarpus* (Roxb.) exhibits potent sedative, anxiolytic, and antidepressant effects through an in vivo approach in Swiss albino mice. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 28, n. 3, p. 1202-1212, 2024.

SANCHES, Selma; LAJOLO, Maria. Flavonoides e sua relação com doenças do Sistema Nervoso Central. *CEP*, v. 38025, p. 440, 2003.

THAKARE, Vishnu N.; DHAKANE, Valmik D.; PATEL, Bhoomika M. Potential antidepressant-like activity of silymarin in the acute restraint stress in mice: Modulation of corticosterone and oxidative stress response in cerebral cortex and hippocampus. *Pharmacological Reports*, v. 68, n. 5, p. 1020-1027, 2016.

WANG, Lingman et al. Dietary intake of flavonoids associated with sleep problems: an analysis of data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2010. *Brain Sciences*, v. 13, n. 6, p. 873, 2023.

ZHANG, Y. et al. Phytochemical analysis and hepatotoxicity assessment of braised *Polygoni Multiflori Radix* (Wen-He-Shou-Wu). *Frontiers in Chemistry*, v. 11, p. 1-14, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1071421>.

ZHONG, Rui-Fang; SHEN, Chun-Yan; HAO, Ke-Xin; JIANG, Jian-Guo. Flavonoids from *Polygoni Multiflori Caulis* alleviates p-chlorophenylalanine-induced sleep disorders in mice. *Industrial Crops and Products*, v. 218, 2024.