

# EFEITO DE FLAVONÓIDES NO METABOLISMO DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO

*EFFECT OF FLAVONOIDS ON THE ARACHIDONIC ACID METABOLISM*

Rosimar R da Silva<sup>1</sup>; Tânia T de Oliveira<sup>2</sup>; Tanus J Nagem<sup>3</sup> & Maria A Leão<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Doutoranda. <sup>2</sup> Docente. Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Viçosa. <sup>3</sup>Docente. Departamento de Química da Universidade Federal de Ouro Preto. <sup>4</sup>Bolsista. Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da UFV. **CORRESPONDÊNCIA:** Profa. Dra. Tânia Toledo de Oliveira. Universidade Federal de Viçosa-MG. Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular. CEP 36571-000 Viçosa - MG. telefone 0318991429, [ttoledo@mail.ufv.br](mailto:ttoledo@mail.ufv.br)

SILVA RR; OLIVEIRA TT; NAGEM TJ & LEÃO MA. Efeito de flavonóides no metabolismo do ácido araquidônico, *Medicina Ribeirão Preto*, 35: 127-133, abr./jun. 2002.

**RESUMO:** Os produtos da ação das enzimas ciclooxigenase e lipoxigenase sobre o ácido araquidônico são prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, também denominados eicosanóides. Tais compostos são agentes homeostáticos, envolvidos na manutenção da integridade dos sistemas inflamatório, cardiovascular e renal. Vários pesquisadores têm demonstrado que flavonóides apresentam inúmeras propriedades farmacológicas, entre elas atividade antiinflamatória e hipocolesterolêmica, reduzindo, assim, o risco de doenças cardiovasculares e um dos principais mecanismos de ação propostos é a inibição das enzimas, envolvidas no metabolismo final do araquidonato. Este trabalho mostra uma revisão sobre o metabolismo do ácido araquidônico e os efeitos farmacológicos de flavonóides nessa rota metabólica.

**UNITERMOS:** Flavonóides. Inflamação. Ácido Araquidônico. Efeitos Cardiovasculares.

## 1. INTRODUÇÃO

A inflamação é um complexo de alterações sequenciais no tecido, e ocorre em resposta à lesão.

A inflamação costuma ter três fases: a inflamação aguda, a resposta imune e a inflamação crônica. A inflamação aguda refere-se à resposta inicial à lesão tecidual; é mediada pela liberação de substâncias como histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas e leucotrienos, e, em geral, precede o desenvolvimento da resposta imune. Essas substâncias, em especial, a histamina, aumentam o fluxo sanguíneo local e também a permeabilidade dos capilares venosos, o que permite que grandes quantidades de líquido e de proteína sejam transportadas da circulação para os tecidos, resultando em edema localizado<sup>2</sup>.

A resposta imune aparece, quando as células imunologicamente competentes são ativadas em resposta a organismos estranhos ou substâncias antigênicas, liberadas durante a resposta inflamatória aguda ou crônica. A inflamação crônica envolve a liberação de diversos mediadores que não são proeminentes na resposta imune. Entre eles, estão o interferon e interleucinas. Uma das condições mais importantes, associada a esses mediadores é a artrite reumatóide, em que a inflamação crônica resulta em dor e destruição do osso e da cartilagem<sup>3</sup>.

Muitos dos efeitos antiinflamatórios e cardiovasculares, propostos por flavonóides e compostos fenólicos, interferem no metabolismo final do araquidonato. Os produtos da ação das enzimas ciclooxigenase e lipoxigenase são as prostaglandinas,

tromboxanos e leucotrienos, também denominados eicosanóides. Esses Compostos são agentes homeostáticos, envolvidos na manutenção da integridade dos sistemas inflamatório, cardiovascular e renal. O desequilíbrio na homeostase de leucotrienos pode resultar em respostas inflamatórias com distúrbios respiratórios, como asma e rinite alérgica, artrite e distúrbios inflamatórios no intestino. Similarmente, um desequilíbrio na síntese de prostaglandinas pode levar a doenças cardiovasculares e renais, resultando em aterosclerose e derrames<sup>1,4</sup>.

O ácido araquidônico é um constituinte dos fosfolípidos de membrana e, por isso, a síntese dos eicosanóides inicia-se com a liberação desse ácido graxo, através de hidrólise, catalisada por fosfolipases específicas<sup>3</sup>. Todas as células são capazes de liberar ácido araquidônico, mas os produtos enzimáticos, predominantes e assim formados, são altamente específicos no nível da célula<sup>5</sup>. Em resposta a um estímulo hormonal, ou a outros, uma fosfolipase específica, presente na maioria dos tipos celulares de mamíferos, hidrolisa os fosfolípidos de membrana, liberando o ácido araquidônico<sup>6</sup>. A etapa inicial de síntese dos eicosanóides envolve a cisão do ácido araquidônico dos fosfolípidos das membranas celulares<sup>7</sup>. A fosfolipase A<sub>2</sub> e a fosfolipase C, e, possivelmente, a diacilglicerolipase estão envolvidas na liberação de ácido araquidônico. As fosfolipases são de relevância particular para a formação de eicosanóides, porque os ácidos graxos precisam estar na forma livre para serem utilizados como substratos da ciclooxigenase e lipoxigenase<sup>6</sup>.

Um grupo de enzimas, presentes no retículo endoplasmático liso, converte o ácido araquidônico em prostaglandinas, em um processo que se inicia com a formação de um endoperóxido, o PGH<sub>2</sub>, precursor imediato de muitas outras prostaglandinas e tromboxanos<sup>6</sup>.

A enzima da sintase de tromboxano, presente nas plaquetas sanguíneas, converte PGH<sub>2</sub> em tromboxano A<sub>2</sub> e dela outros tromboxanos são derivados. Os tromboxanos induzem à constrição dos vasos sanguíneos e à agregação das plaquetas, os primeiros passos na coagulação do sangue<sup>6</sup>. A prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), produto predominante do ácido araquidônico através da ação da ciclooxigenase, é formada pelo endotélio vascular e também pelo subendotélio. É substância que inibe a agregação das plaquetas por todos os agonistas reconhecidos e também desagrega as plaquetas previamente agregadas. A PGI<sub>2</sub> inibe a aderência das plaquetas e dos neutrófi-

los a superfícies estranhas e ao endotélio lesado, e dilata tanto a musculatura lisa, brônquica quanto a vascular<sup>5</sup>.

O ácido araquidônico também está amplamente sujeito a reações de lipoxigenação, o que leva à formação de compostos denominados leucotrienos. O primeiro passo na formação dos leucotrienos é a clivagem do ácido araquidônico dos fosfolípidos de membrana<sup>8</sup>. A síntese dos leucotrienos começa com a ação de várias lipoxigenases, que catalisam a incorporação de oxigênio molecular no ácido araquidônico. Essas enzimas são encontradas nos leucócitos, coração, cérebro, pulmão e baço.

O primeiro leucotrieno a ser formado é o A<sub>4</sub> que, por sua vez, é metabolizado ou a leucotrieno B<sub>4</sub> (LT B<sub>4</sub>) ou leucotrieno C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>). O LTC<sub>4</sub> produz grande broncoconstrição pulmonar, um efeito parcialmente bloqueado por inibidores da ciclooxigenase<sup>9</sup>. Isso significa a possibilidade de o LCT mediar esse efeito por meio da liberação de uma prostaglandina broncoconstritora, como TxA<sub>2</sub> (tromboxano A<sub>2</sub>). O LTB<sub>4</sub> (leucotrieno B<sub>4</sub>) estimula a adesão, a migração, a liberação enzimática e a produção de superóxido pelos leucócitos polimorfonucleares. Essas propriedades biológicas sugerem fortemente um papel para os produtos da hipoxigenase tanto na inflamação quanto na broncoconstrição induzida por antígeno<sup>5</sup>.

## 2. EFEITO DE FLAVONÓIDES SOBRE O METABOLISMO DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO

Os flavonóides são compostos, contendo unidades C<sub>6</sub>C<sub>3</sub>C<sub>6</sub>, e fazem parte do metabolismo secundário de plantas. São encontrados em leguminosas, frutas, flores, folhas. Por técnicas fitoquímicas, utilizando HPLC como equipamento, podem ser obtidos e separados em suas diferentes fórmulas<sup>1</sup>.

Vários efeitos biológicos têm sido atribuídos aos flavonóides, visto que são capazes, por exemplo, de inibir a peroxidação de lípidos e a agregação de plaquetas, e de ativar sistemas de enzimas, incluindo ciclooxigenases e hipoxigenases. Esses efeitos são devidos a sua capacidade de remover radicais livres e de quelar cátions divalentes<sup>10</sup>.

Pesquisas realizadas por Lale & Herbert, 1996<sup>11</sup> demonstraram que os flavonóides daidzeína, daidzina, pseudobaptigenina, karangina, himokiflavona e silibina apresentaram habilidade em inibir a atividade procoagulante de monócitos humanos. A produção

deles é estimulada por endotoxina e interleucina e é possível realizar tais estudos *in vitro*. O fator tissular de coagulação sangüínea é uma glicoproteína, que inicia a coagulação sangüínea por formar um complexo com os fatores VII e VIIa. Em condições normais, as células endoteliais e monócitos não expressam atividade do fator tissular, embora este expresse a atividade da trombomodulina, que acelera a ativação de trombina catalisada pela proteína C, contribuindo, assim, para as propriedades anticoagulantes do endotélio. Em algumas situações patológicas, quando o endotélio ou os monócitos são expostos a mediadores inflamatórios, eles podem adquirir propriedades pró-coagulantes. Quando as células são estimuladas por compostos inflamatórios, como endotoxina ou interleucina, podem alterar as propriedades antitrombóticas do endotélio, por reduzir a expressão do fator tissular e reduzir a regulação da trombomodulina, promovendo a coagulação sangüínea e trombose. Flavonóides afetam uma grande variedade de enzimas, possuem atividade antioxidante, quelam alguns cátions metálicos, afetam a fosforilação de proteínas celulares, apresentam efeito inibitório na agregação plaquetária e nas funções dos leucócitos e possuem efeito protetor sobre as células endoteliais, o que sugere que são substâncias de grande interesse no desenvolvimento de inibidores, nas interações entre o sangue e as paredes dos vasos, que estão intimamente relacionadas com o processo de trombose<sup>2</sup>.

Além disso, investigações bioquímicas dos mecanismos da ação dos flavonóides têm mostrado que esses compostos inibem uma ampla variedade de sistemas enzimáticos. O ácido araquidônico é um importante ácido graxo que serve como precursor de prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano e leucotrienos, os quais são potentes mediadores intracelulares, que controlam uma variedade de processos complexos no organismo. No passo intermediário da formação desses compostos, prostaglandina endoperóxidos (PGH<sub>2</sub> e PGG<sub>2</sub>) são formados pela ação da enzima prostaglandina endoperóxido sintetase, uma enzima com atividade de ciclooxigenase (produzindo PGG<sub>2</sub> a partir de ácido araquidônico) e peroxidase (produzindo PGH<sub>2</sub> a partir de PGG<sub>2</sub>). Durante a atividade de peroxidase, radicais livres e orgânicos são produzidos, os quais dão origem à formação de intermediários reativos de oxigênio e peroxidação lipídica patológica<sup>13</sup>.

A propriedade apresentada pelos flavonóides em inibir tanto a via da ciclooxigenase quanto da 5-lipoxigenase no metabolismo do araquidonato pode

contribuir para propriedades antiinflamatórias. Além disso, estudos têm mostrado que flavonóides aumentam a permeabilidade capilar e exercem um efeito inibitório na exsudação de proteínas e migração de leucócitos. Flavonóides são conhecidos por mostrar propriedades antioxidantes, incluindo eliminação de radicais livres e prevenindo peroxidação de lipídeos<sup>14</sup>.

Sabe-se que a peroxidação lipídica está intimamente relacionada com processos inflamatórios. A atividade antioxidante das antocianinas cianidina 3-O-β-n-glicosil-cianidina e cianidina foi testada por Tsuda et al., 1994 que usaram auto-oxidação do ácido linoléico, lipossomos, membranas de eritrócitos de coelho e sistemas microssomais de fígado de rato. As duas substâncias apresentaram atividade antioxidante em todos os sistemas. Os dados sugerem que esses compostos podem exercer importante papel na peroxidação de membranas celulares, induzidas por radicais de oxigênio, ativos em sistemas vivos.

Motilva et al., 1994 estudaram o efeito protetor do flavonóide naringenina sobre lesões de mucosa gástrica, produzidas por etanol, e o envolvimento de prostaglandinas endógenas com tais lesões. As prostaglandinas parecem preservar a integridade microvascular e reduzir a subjacente congestão dos vasos sangüíneos. Entretanto, nem todos os eicosanóides exercem efeito protetor sobre a mucosa gástrica. Os leucotrienos, potentes vasoconstritores, são gerados pela mucosa gástrica, e têm sido ali identificados, particularmente, após o aparecimento de lesões causadas por etanol. Os leucotrienos exercem vários efeitos biológicos, como efeito vasoconstritor, que pode contribuir para o seu papel como mediador de lesões e isquemia dos tecidos<sup>17</sup>. Pesquisas recentes têm mostrado que inibição da síntese de leucotrienos foi acompanhada por diminuição de lesões da mucosa gástrica em diferentes modelos experimentais, incluindo úlceras gástricas, induzidas por etanol. Flavonóides podem interferir com a produção de metabólitos do ácido araquidônico, por meio da inibição da enzima lipoxigenase, e reduzir a concentração de leucotrienos em diferentes sistemas biológicos. O efeito de proteção da mucosa gástrica, exercida pela naringenina, pode ser devido à regulação da liberação de substâncias vasoativas como os leucotrienos. Além disso, radicais livres podem estar envolvidos na patogênese de lesões agudas da mucosa gástrica. Vários estudos têm mostrado que naringenina atua como antioxidante, inibindo peroxidação lipídica. Os flavonóides extraídos de frutos cítricos (nobiletina) apresentaram efeito de

supressão, na produção, e na expressão do gene responsável pela síntese de metaloproteinase 9/gelatinase em fibroblastos de coelhos<sup>18</sup>.

Os ácidos graxos poliinsaturados, presentes nas membranas das células, podem ser oxidados por peroxidação enzimática ou auto-oxidativa, mediante reações que envolvam radicais livres. Um excesso de radicais livres pode levar à reação em cadeia incontrolada e à peroxidação lipídica, resultando em patologias que incluem aterosclerose e câncer. A peroxidação lipídica ocorre em três estágios: iniciação, propagação e terminação. No estágio de iniciação da peroxidação lipídica, ocorre interação do ácido graxo insaturado com o oxigênio, formando um radical lipídico. No estágio de propagação, o radical lipídico reage com oxigênio molecular, formando radical peroxila, que pode atacar outra molécula de lipídeo, formando mais radicais livres. No estágio de terminação, os radicais livres reagem com antioxidantes, formando produtos inertes. A peroxidação lipídica pode ser suspensa por inativação enzimática dos radicais livres pelos antioxidantes que inibem o estágio de iniciação e, ou, aceleram o estágio de terminação<sup>12</sup>.

Pesquisas têm demonstrado que os flavonóides inibem a peroxidação lipídica, *in vitro*, no estágio de iniciação, por atuar como antioxidante, eliminando ânion superóxido e radicais hidroxilas. Tem sido proposto que flavonóides interrompem a reação em cadeia dos radicais livres, doando átomos de hidrogênio ao radical peroxila, formando um radical de flavonóide. O radical flavonóide, então, reage com o radical livre, terminando, assim, a propagação da reação em cadeia<sup>12</sup>.

Estudo realizado para avaliar o efeito de quercetina, rutina e cianidol sobre a peroxidação lipídica não enzimática demonstrou uma correlação positiva entre a atividade antitrombótica dos flavonóides e a sua propriedade antioxidante. Os resultados mostraram, também, que esses compostos inibem a atividade da lipoxigenase, ciclooxigenase e da fosfolipase A<sub>2</sub>.<sup>19,20</sup>

Galvez et al, 1995<sup>13</sup> avaliaram a atividade antiperoxidativa de vários flavonóides sobre a peroxidação de membrana de células de fígado de rato induzidas pelo sistema não enzimático (sistema ácido ascórbico-Fe<sup>2+</sup>) e pelo sistema enzimático (ácido araquidônico). Todos os flavonóides testados foram capazes de inibir a peroxidação lipídica, induzida pelos dois sistemas. Com relação à peroxidação lipídica, induzida pelo sistema ácido ascórbico-Fe<sup>2+</sup>, os flavonóides que apresentaram melhores resultados na inibição da peroxidação lipídica, em ordem decrescente,

foram: epicatequina e luteolina, quercetina e catequina, delphinidina, kaempferol, apigenina e naringenina. Entretanto, quando a peroxidação lipídica foi induzida por ácido araquidônico, os flavonóides que apresentaram melhores resultados, em ordem decrescente, foram: delphinidina, epicatequina, catequina, kaempferol, quercetina, luteonina, naringenina e apigenina.

O efeito antiinflamatório de flavonóides, incluindo aqueles encontrados no chá, é explicado, em parte, pelo seu efeito inibitório sobre o metabolismo do ácido araquidônico. Os constituintes do chá, responsáveis pelas propriedades antiinflamatórias e fortalecimento de capilares, incluem as catequinas e a rutina. Estudos mostraram que os flavonóides quercetina e catequina inibiram três aspectos da função de neutrófilos humanos *in vitro*, que são considerados por contribuir para o processo inflamatório: a liberação de enzimas lisossomais, a resposta à quimioluminescência e a produção de radicais livres<sup>21,22</sup>.

A atividade plaquetária está aumentada em pacientes com fatores de riscos coronarianos, como elevado nível de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade), hipertensão, diabetes, consumo de cigarro. Os flavonóides quercetina e miricetina apresentaram forte efeito inibidor da agregação de plaquetas humanas, induzidas por ácido araquidônico e ADP (adenosina di-fosfato), mas não foram efetivos, quando a agregação plaquetária foi induzida por colágeno. Em um modelo de agregação *in vitro*, quercetina e rutina foram capazes de dispersar trombos plaquetários pré-formados, que foram aderidos ao endotélio de aorta de coelho<sup>17</sup>.

O efeito antioxidante dos flavonóides parece estar relacionado com sua ação antitrombótica. A ação antitrombótica e vasoprotetora de quercetina, rutina e outros flavonóides tem sido atribuída à sua habilidade de ligar-se à membrana de plaquetas e eliminar radicais livres. Por sua ação antioxidante, os flavonóides restabelecem a biossíntese e ação de prostaciclina endotelial e fator de relaxamento derivado do endotélio, os quais são inibidos pelos radicais livres<sup>11</sup>.

Um dos mais potentes mecanismos, pelo qual os flavonóides inibem a agregação plaquetária, é mediar o aumento dos níveis de AMPc (adenosina de monofostato cíclico) plaquetário através da estimulação da atividade da enzima adenilatociclase ou por inibição da fosfodiesterase do AMPc<sup>12</sup>.

Estudos têm mostrado que algumas flavonas atuam como um agente antiagregante, inibindo a atividade da enzima ciclooxigenase de plaquetas huma-

nas. Landolfi et al., 1984<sup>14</sup> o efeito de vários flavonóides sobre agregação plaquetária bem como sobre adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico e metabolismo do ácido araquidônico. As flavonas crisina, apigenina e fioretina inibiram a agregação plaquetária por inibir a via da ciclooxigenase. A inibição da ciclooxigenase pode ser devida a um aumento do AMPc. Em adição, crisina e apigenina reduziram o AMPc plaquetário em resposta a PGI<sub>2</sub>, efeito, provavelmente, mediado pela inibição da adenilato ciclase. Entretanto, os flavonóides miricetina e quercetina aumentaram o AMPc plaquetário, aumento induzido por PGI<sub>2</sub> (prostaglandina). A potencialização do efeito da PGI<sub>2</sub> sobre os níveis de AMPc pela quercetina pode ser devida à inibição da fosfodiesterase. O efeito oposto, exercido por diferentes flavonóides sobre a resposta do AMPc, induzida por PGI<sub>2</sub> pode ser devido à inibição preferencial da fosfodiesterase ou adenilato ciclase. É possível sugerir que a inibição da ciclooxigenase desempenha um papel importante sobre o efeito da inibição da agregação plaquetária exercido pelos flavonóides apigenina, crisina e fioretina, inibição devida a um aumento do AMPc.

Outra ação dos flavonóides está relacionada com a liberação de ácido araquidônico dos fosfolípidos, presentes nas membranas celulares, por ação da fosfolipase A<sub>2</sub>. Alguns trabalhos têm mostrado que quercetina inibe a fosfolipase A<sub>2</sub> de leucócitos, em coelhos e humanos<sup>14</sup>. Os flavonóides inibem, também, a síntese de eicosanóides por meio da inibição da atividade das enzimas lipoxigenase e ciclooxigenase e também pela inibição da peroxidação não enzimática de ácidos graxos, poliinsaturados, que também atuam na ativação dessas oxigenases<sup>9</sup>.

As antocianinas, um dos tipos de flavonóides, também possuem eficácia antiinflamatória e o seu consumo tem demonstrado ação farmacológica em artrites e gotas. Essas antocianinas foram testadas e suas agliconas, cianidinas foram testadas por sua habilidade em inibir a enzima prostaglandina endoperócido de hidrogênio sintase 1 e 2<sup>23</sup>.

Pesquisas têm demonstrados que flavonóides ligados a grupos da prenila também apresentam efeito inibidor sobre as enzimas ciclooxigenase e lipoxigenase, demonstrando, assim, seu mecanismo de ação como antiinflamatório<sup>24</sup>.

Efeitos de chocolate preto têm sido pesquisados também, e aos flavonóides presentes nele, tem sido atribuída a prevenção da susceptibilidade do LDL (lipoproteína de baixa densidade) que, quando oxidada,

danifica o endotélio. São atribuídos, também, os efeitos dos flavonóides como inibidores das enzimas que atuam na síntese de prostaglandinas em humanos<sup>25</sup>.

Há estudos envolvendo três flavonóides 5,7,3', 4'-tetrahidroxi-3-metoxi flavona, luteolina e quercetina sobre os efeitos de prevenção de geração de superóxidos e geração de proteínas fosforiladas em neutrófilos humanos<sup>26</sup>.

Já as pesquisas com vinho demonstraram que as concentrações de HDL são elevadas e, também, que o vinho preserva a oxidação dos ácidos graxos insaturados, em rins e eritrócitos de ratos. Essas atividades biológicas têm sido atribuídas a diferentes flavonóides presentes no vinho. Tal atividade biológica é interessante, uma vez que o HDL (lipoproteína de alta densidade) é responsável pelo transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, onde é metabolizado. A proteção da oxidação dos ácidos graxos insaturados torna-se importante uma vez que, ao formar radicais livres, o LDL também poderá ser oxidado, causando lesões no endotélio, o que acelera um processo inflamatório.

A inibição da enzima oxidonítricosintase e da expressão do gene 2, responsável pela síntese da hipoxigenase, foi o mecanismo de ação pesquisado por Chen et al, 2001<sup>28</sup> qual testou os flavonóides rutina, quercetina, e pentaacetato de quercetina.

Também os efeitos de flavonóides e lignanas, presentes em Saiboku-to, uma planta da medicina chinesa, demonstraram ação sobre inibição da asma e liberação de leucotrienos.<sup>17</sup>

O flavonóide quercetina tem efeito sobre o endotélio, liberação de prostaciclina e ativadores do plasminogênio em culturas de células endoteliais humanas<sup>29</sup>.

O flavonóide gnafahina (flavonol produzido pela planta (*Helichrysum picardii*) tem efeito inibidor sobre a geração de eicosanóides de leucócitos<sup>30</sup>.

Plantas como *Tanacetuin parthenium* e *t. vulgare* possuem flavonóides com ação anti-inflamatória<sup>31</sup>.

Também a planta *Scutellaria radix* possui o flavonóide wogonina, que atua na supressão da ciclooxigenase 2 e na indução da síntese da oxidonítricosintase em culturas de células<sup>32</sup>.

Flavonóides, como a apigenina e a quercetina, exibem atividade antiinflamatória e apresentam inibição no crescimento de fibroblastos em concentrações variando de 0,01 a 100mg/rnL. Durante os processos inflamatórios, os fibroblastos têm um papel importan-

te na granulação e formação do tecido e interação com o sistema imune. A inibição de crescimento de fibroblastos por flavonóides, como, por exemplo, a apigenina, pode ser benéfico para o tratamento de injúrias.<sup>33</sup>

### 3. CONCLUSÃO

O desequilíbrio na síntese de leucotrienos e de prostaglandinas pode resultarem respostas inflamatórias com distúrbios respiratórios, doenças cardiovasculares e renais, respectivamente. Com isso, torna-se de grande importância o estudo do efeito farmacológico de compostos naturais, como flavonóides, com o objetivo de desenvolver novos fármacos para o tratamento daquelas patologias, uma vez que várias pesquisas têm demonstrado que tais compostos apresentam atividade antiinflamatória através da inibição das

enzimas envolvidas na síntese de prostaglandinas e leucotrienos, potentes mediadores da resposta inflamatória.

Os flavonóides podem ter efeitos biológicos em diferentes vias, em vários componentes de sangue, como as plaquetas, monócitos, LDL (lipoproteínas de baixa densidade) e tecido muscular liso. As plaquetas têm papel chave na aterogênese e são mediadores pró-inflamatórios como os tromboxanos A<sub>2</sub>, PAF e serotonina, que são produzidos por eles<sup>1</sup>.

### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPEMIG (Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais) e ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico) por apoio financeiro e bolsa de produtividade de T.J.Nagem)

SILVA RR; OLIVEIRA TT; NAGEM TJ & LEÃO MA. Effect of flavonoids on the arachidonic acid metabolism. *Medicina, Ribeirão Preto*, 35: 127-133, apr./june, 2002.

**Abstract:** The products of the ciclooxigenase and lipoxigenase action's on the arachidonic acid are: prostaglandins, tromboxans and leucotriens, which are denominated eicosanoids. These compounds are homeostatic agents. They are involved in the integrity of the inflammatory, cardiovascular and renal systems. It has been demonstrated that flavonoids shows several pharmacological activities among them antiinflammatory and hipocholesterolemic properties. They reduce the risk of cardiovascular diseases and one of its principal action mechanism involve the inhibition of the enzymes which are involved in the final metabolism of the arachidonate.

**UNITERMS:** Flavonoids. Inflammation. Arachidonic Acid. Cardiovascular Effects.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - HARBORNE JB & WILLIAMS CA. Advances in flavonoid re search since 1992. *Phytochemistry* 55: 481-504, 2000.
- 2 - KATZUNG BG *Farmacologia: básica e clínica*. 6 ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1998. 854p
- 3 - GUYTON AC & HALL JE. *Tratado de fisiologia médica*. 9a ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1997. 1014 p.
- 4 - FORMICA JV & REGELSON W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 33: 1061-1080, 1995.
- 5 - MARZZOCO A & TORRES BB. *Bioquímica básica* 2a ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1999. 360 p.
- 6 - WYNGAARDEN JB; SMITH LHJR & BENETT JC. *Cecil -Tratado de medicina interna* 19 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1993 Vol. 2, 1338p.
- 7 - LEHNINGER AL, NELSON DL & COX MM. *Princípios de bioquímica*. 2 ed , Sarvier, São Paulo, 1995. 839 p.
- 8 - PETERSDORF RG; ADAMS RD; BRAUNWALD E ISSELBACHER KJ; MARTINS JB & WILSON JD. *Harrison Medicina interna*. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1984. Vol.1, 1407p.
- 9 - KINSELLA JE A. a - Linolenic acid: functions and effects on linolenic acid metabolism and eicosanoid-mediated reactions. *Adv Food Nutr Res* 35: 89-101, 1991.
- 10- BRODY T. *Nutritional biochemistry*. Academic Press, San Diego, 1994. 658p.

- 11 - LALE A & HERBERT JM. Ability of different flavonoids to inhibit the procoagulant activity of adherent human monocytes. *J Nat Prod* 59: 273-276, 1996.
- 12- COOK NO & SAMMAN S. Flavonoids — chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources — review. *J Nutr Biochem* 7: 66-76, 1996.
- 13- GALVEZ J; DE LA CRUZ JP; ZARZUELO A. & DE LA CUESTA FS. Flavonoid inhibition of enzymic and nonenzymic lipid peroxidation in rat liver differs from its influence on the glutathione-related enzymes. *Pharmacology* 51: 127-133, 1995
- 14 - LANDOLFI R; MOWER RL & STEINER M. Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids. *Biochem Pharmacol* 33: 1525-1530, 1984.
- 15- TSUDAT; WATANABE M; OHSHIMAK; NORINOBU S, CHOLS W; KAWAKISHI S. & OSAWA T. Antioxidative activity of the anthocyanin pigments cyanidin 3-O-b-D-glucoside and cyanidin. *J Agricult Food Chem* 42: 2407-2410, 1994.
- 16 - MOTILVA V; DE LA LASTRA CA. & MARTIN MJ. Ulcer-protecting effects of naringenin on gastric lesions induced by ethanol in rat: role of endogenous prostaglandins. *J Pharm Pharmacol* 46: 91-94, 1994.
- 17- HOMMAM; MINAMI M; TANIGUCHI O; OKAK; MORITAS. NI & TSUMA T. Inhibitory effects of lignans and flavonoids in saibokuto, a herbal medicine for bronchial asthma, on the release of leukotrienes from human polymorphonuclear leukocytes. *Planta Med* 66: 88-91, 2000.
- 18 - ISHIWAJ; SATO T; MINAKI Y; SASCHIDA Y; YANO M & ITO A. A citrus flavonoid, nobiletin, suppresses production and gene expression of matrix metalloproteinase 9/gelatinase B in rabbit synovial fibroblasts. *J Rheumatol* 27: 20-25, 2000.
- 19- PELZER L E, GUARDIA T, JUAREZ O A, & GUERREIRO E. Acute and chronic anti-inflammatory effects of plant flavonoids. *IL Farmaco* 53: 421-424, 1998.
- 20- GRYGLEWSKI J R, KORBUT R, ROBAK J. & SWIES J. On mechanism of antithrombotic action of flavonoids. *Biochem Pharmacol* 36:317-322, 1987.
- 21 - TIJBURG LBM; MATTERN T; FOLTS JD; WEISGERBER UM. & KATAN MB. Tea flavonoids and cardiovascular diseases: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 37: 771-785, 1997.
- 22- O'REILLY JD; MALLETT AJ; MCANLIS GT; YOUNG IS; HALLIWELL B; SANDERS TA. & WISEMAN H. Consumption of flavonoids in onions and black tea lack of effect on flavonoids from *Stachys chrysantha* and *Stachys candida*. *Biol Pharm Bull* 23: 47-53, 2000.
- 23-WANG H; NAIR MG; STRASBURG GM; CHANG YC; BOOREN AM; GRAY JL & DEWIT DL. Antioxidant and anti-inflammatory activities of anthocyanins and their aglycone, cyaniding from art cherries. *J Nat Prod* 62: 294-296, 1999.
- 24- CHI YS JONG HG; SON K H; CHANG HW KONG SS. & KIM HP. Effects of n occurring prenylated flavonoids on enzymes metabolizing arachidonic acid: cyclooxygenases and lipoxygenases. *Biochem Pharmacol* 69: 1185-1191, 2001.
- 25- WAN YS, VINSON JÁ; ETHEERTON TD; PROCH J; LAZARUS SA. & KRISETHERTHON PM. Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 74: 596-602, 2001.
- 26 - LU HW, SUGAHARAK; SUGAHARA Y, MASHOKAN; ASAKA Y; MAUABE M & KODAMA H. Effect of three flavonoids 5,7,3', 4'-tetrahydroxy-3-methoxy flavone luteolin, and quercetin on the stimulus-induced superoxide generation and tyrosyl phosphorylation of proteins in human neutrophil. *Arch Biochem Biophys* 393: 73-77, 2001.
- 27 - ARAYA J; RODRIGO R; ORELLANA M & RIVERA G. Red wine raises plasma HDL and preserves long-chain polyunsaturated fatty acids in rat kidney and erythrocytes. *Braz J Nutr* 80: 189-195, 2001.
- 28- CHEN YC; SHEN SC; LEE WR; HOU WC; YANG LL & LEE Ti. Inhibition of nitric oxide synthase inhibitors and lipopolysaccharide induced inducible NOS and cyclooxygenase-2 gene expressions by rutin, quercetin and quercetin pentaacetate in RAW 264.7 macrophages. *J Ceil Biochem* 82: 537-548, 2001.
- 29 - ZHAO X; GU Z; ATELLE AS & YUAN CS. Effects of quercetin on the release of endothelin, prostacyclin and tissue plasminogen activator from human endothelial cells in culture. *J Ethnopharmacol* 30: 279-285, 1999.
- 30- PUERTAR; FORDER RA & HOULTJR. Inhibition of leukocyte eicosanoid generation and radical scavenging activity by gnapthalin, a lipophilic flavonol isolated from *Helichrysum pycnocardii*. *Planta Med* 65: 507-511, 1999.
- 31 - WILLIAMS CA; HARBORNE JB; GEIGER H & HOULTJR. The flavonoids of *Tanacetum parthenium* and *T. vulgare* and their anti-inflammatory properties. *Phytochemistry* 51: 417- 423, 1999.
- 32 - CHI Y 5; CHEON BS & KIM HP. Effect of wogonin, a plant flavone from *Scutellaria radix*, on the suppression of cyclooxygenase-2 and the induction of inducible nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-treated RAW 2647 cells. *Biochem Pharmacol* 15: 1195-203, 2001.
- 33 - KOGANOV MM; DUEVA OV & TSORIN BL. Activities of plant derived phenols in a fibroblast cell culture model. *J Nat Prod* 62: 481-483, 1999

Recebido para publicação em 07/08/2001

Aprovado para publicação em 28/06/2002