

## **Avaliação do uso de flavonoides no tratamento da inflamação**

## **Evaluation of the flavonoides use in the treatment of the inflammation**

## **Evaluación del uso del flavonoides en el tratamiento de la inflamación**

**Farmacêutica Fernanda Ziegler Reginato, MSc. Andreia Regina Haas da Silva, Dra. C. Liliane de Freitas Bauermann**

Universidade Federal de Santa Maria. Endereço profissional: Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde. Avenida Roraima, nº 1000, Laboratório de Fisiologia Experimental. Santa Maria, RS–Brasil.

---

### **RESUMO**

A inflamação é considerada uma forma de defesa do nosso organismo, podendo ser desencadeada por vários estímulos. Entretanto, em determinadas situações a resposta pode ser exacerbada e contínua, tornando-se prejudicial. Os fármacos utilizados atualmente no tratamento dos processos inflamatórios possuem efeitos adversos, sendo os compostos vegetais uma alternativa ao uso destes medicamentos. Um destes compostos são os flavonoides, que apresentam uma série de propriedades farmacológicas, destacando-se a atividade anti-inflamatória. Para a execução deste trabalho foi realizada uma pesquisa nas bases de dados do *Google Acadêmico*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*, o recorte temporal usado na pesquisa compreende os anos de 2008 a 2014 e as palavras-chave utilizadas foram flavonoides, inflamação, flavonoides na inflamação, mediadores inflamatórios e atividade dos flavonoides. Objetiva-se apresentar diferentes estudos que avaliam a atividade dos flavonoides na inflamação, enfatizando sua ação em mediadores químicos específicos como as citocinas, óxido nítrico e metabólitos do ácido araquidônico. Observa-se a

capacidade dos flavonoides de modular estas substâncias químicas. Quercetina, miricitrina, apigenina, epicatequina, entre outros flavonoides regulam a atividade de enzimas e a síntese de mediadores químicos, responsáveis pela ativação e perpetuação do processo inflamatório, sendo esta a principal maneira com que combatem esta doença.

**Palavras-chave:** flavonoides, inflamação, atividade anti-inflamatória, citocinas, óxido nítrico, metabólitos do ácido araquidônico.

---

## ABSTRACT

Inflammation is considered a form of defense of our body and can be triggered by various stimuli. However, in certain situations the answer may be exacerbated and further, becoming harmful. The drugs currently used to treat inflammatory processes have adverse effects, vegetables compounds as an alternative to the use of these drugs. One of these compounds are flavonoids, which exhibit a number of pharmacological properties, especially the anti-inflammatory activity. For the execution of this study a survey was conducted in the databases Google Scholar, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Virtual Health Library (VHL), the time frame used in the research comprises the years 2008-2014 and the keywords used were flavonoids, inflammation, flavonoids in inflammation, inflammatory mediators and activity of flavonoids. The objective was to present different studies evaluating the activity of flavonoids in inflammation, emphasizing its action on specific chemical mediators such as cytokines, nitric oxide and arachidonic acid metabolites. The paper underlined the ability of flavonoids to modulate these chemicals. Quercetin, miricitrin, apigenin, epicatechin, and other flavonoids regulate the activity of enzymes and the synthesis of chemical mediators responsible for the activation and perpetuation of the inflammatory process, which is the main way to fight this disease.

**Keywords:** flavonoids, inflammation, anti-inflammatory activity, cytokines, nitric oxide, arachidonic acid metabolites.

---

## RESUMEN

La inflamación es considerada como una defensa del organismo que se activa por diferentes estímulos; en ocasiones puede exacerbarse y causar daño. Los medicamentos actualmente usadas para tratar los procesos inflamatorios presentan efectos adversos, por lo que como una alternativa de uso se pudieran explorar algunas plantas consideradas verduras. Los flavonoides exhiben actividad antiinflamatoria entre otras propiedades farmacológicas. Para la ejecución de este estudio se revisaron las bases de datos de *Google Académico*, la Biblioteca Electrónica Científica en línea (*SciELO*) y la Biblioteca de Virtual Salud (BVS), la investigación comprende los años 2008 al 2014 y las palabras clave utilizadas fueron flavonoides, inflamación, flavonoides en la inflamación, mediadores inflamatorios y actividad de flavonoides. El objetivo era localizar estudios que evaluaran la actividad de los flavonoides en la inflamación, con énfasis en su acción como mediadores químicos específicos como la citocinas, el óxido nítrico y metabolitos del ácido araquidónico. Se resalta la habilidad de los flavonoides de modular estos químicos. Quercetina, miricitrina, apigenina, epicatequina entre otros flavonoides regulan la actividad de enzimas y la síntesis de mediadores químicos

---

responsable para la activación y perpetuación del proceso inflamatorio que es la manera principal de luchar esta enfermedad.

**Palabras clave:** flavonoides, inflamación, actividad antiinflamatoria, el citocinas, eóxido nítrico, metabolitos del ácido araquidónico.

---

## INTRODUÇÃO

O uso de plantas para tratar enfermidades, aliviar sintomas e curar doenças é uma prática milenar. Um tratado médico datado de 3 700 aC., escrito pelo imperador chinês Shen Wung, é um dos mais antigos documentos conhecidos sobre as propriedades medicinais das plantas.<sup>1</sup> Até o século XIX as plantas eram os recursos terapêuticos predominantes, fato esse evidenciado pelas farmacopeias da época.<sup>2</sup>

Embora a utilização de plantas medicinais de modo caseiro tenha sido reduzida, tem-se elevado muito o consumo de fitoterápicos, medicamentos obtidos empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais.<sup>3</sup> Esse fato deve-se principalmente à melhoria na legislação brasileira acerca do tema e o rigoroso controle da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sobre esses medicamentos, que fez com que a fitoterapia passasse a ser respeitada e prescrita pelos médicos brasileiros.<sup>4</sup> Em função dessas proporções atingidas pelos fitoterápicos, existem muitos estudos que avaliam compostos vegetais hábeis a dar origem a novos fármacos.

Um dos constituintes das plantas bastante pesquisado atualmente são os flavonoides, compostos polifenólicos de ampla ocorrência na natureza. A eles são atribuídas diversas atividades farmacológicas, como anti-inflamatória, antitumoral, antialérgica, antioxidante, antiulcerogênica e antiviral.<sup>5</sup> A função anti-inflamatória desempenhada pelos flavonoides é de notável importância, uma vez que esses compostos poderiam ser uma opção de escolha no tratamento dos processos inflamatórios, reação fisiológica a uma variedade de estímulos como infecção e danos teciduais.<sup>6</sup> A capacidade de desencadear uma resposta inflamatória é fundamental à sobrevivência em vista dos patógenos e lesões ambientais, embora em algumas situações e doenças a resposta inflamatória possa ser exagerada e contínua, sem qualquer benefício aparente.<sup>7</sup>

Baseado nessa importância farmacológica pretende-se apresentar as diversas contribuições científicas disponíveis sobre a utilização dos flavonoides com o intuito de minimizar o processo inflamatório e avaliar a eficácia desses compostos vegetais no tratamento da inflamação, dando especial atenção aos seus efeitos sobre mediadores específicos como citocinas, óxido nítrico (NO) e metabólitos do ácido araquidônico.

## METODOLOGIA

Revisão bibliográfica desenvolvida a partir de busca nas bases de dados do *Google Acadêmico*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). O recorte temporal do presente estudo compreende os anos de 2008 a 2014. As palavras-chave empregadas foram: flavonoides, inflamação, flavonoides na inflamação, mediadores inflamatórios e atividade dos flavonoides. Além dos artigos encontrados nessa pesquisa, foram utilizadas as referências citadas pelos respectivos autores.

Realizou-se também uma pesquisa em livros relacionados à farmacologia, farmacognosia e imunologia na Biblioteca Central da Universidade Federal de Santa Maria, sendo que, pela relevância do assunto, foram selecionadas algumas referências publicadas anteriormente ao recorte temporal estabelecido.

## REVISÃO DE LITERATURA

### INFLAMAÇÃO

O processo inflamatório envolve uma série de fenômenos que podem ser desencadeados por vários estímulos, como por exemplo, agentes infecciosos, isquemia, interações antígeno-anticorpo e lesão térmica ou provocada por outros agentes físicos.<sup>7</sup> É considerada uma forma de defesa do nosso organismo frente às agressões externas, sendo regida por um vasto número de substâncias químicas capazes de agir tanto no local da lesão como sistematicamente.<sup>8</sup>

Esses elementos essenciais à resposta inflamatória, envolvidos desde as etapas iniciais até o final do processo, são chamados mediadores da inflamação, os quais são provenientes de proteínas plasmáticas ou de células e desempenham sua função através de três mecanismos: ligam-se a receptores específicos nas células-alvo, exercem atividade enzimática direta ou causam dano oxidativo.<sup>9</sup> Entre os diversos mediadores destacam-se as citocinas, o NO e os metabólitos do ácido araquidônico.

*Mediadores inflamatórios:* as citocinas são proteínas de baixo peso molecular, secretadas em resposta a inúmeros estímulos pelos leucócitos e outras células do organismo.<sup>6</sup> As principais citocinas que participam do processo inflamatório são o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-1 (IL-1), onde ambas causam alterações no endotélio, induzindo a síntese das moléculas de adesão endotelial e levam a produção de outras citocinas (IL-1, IL-6, IL-8 e quimiocinas), metabólitos do ácido araquidônico e NO.<sup>8</sup>

O NO é um mediador sintetizado pela óxido nítrico sintase (NOS), enzima presente em três isoformas, das quais a isoforma induzida, a óxido nítrico sintase induzida (iNOS), é a principal envolvida na inflamação, sendo expressa em resposta a lipopolissacarídeos, endotoxinas bacterianas e citocinas. Esse mediador possui principalmente ações pró-inflamatórias, é um potente vasodilatador, aumenta a permeabilidade vascular e a produção de prostaglandinas (PGs).<sup>10</sup>

O ácido araquidônico é um constituinte dos fosfolipídios da membrana, sendo liberado desses através da ação das fosfolipases celulares, como a fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>). Depois de liberado, ele pode ser metabolizado pela via da cicloxigenase (COX), produzindo as PGs, prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e tromboxanos (TXs), ou da lipoxigenase (LOX), originando os leucotrienos (LTs).<sup>9</sup>

PGs, PGI<sub>2</sub> e TXs são sintetizados através das enzimas COX-1 e COX-2, sendo a COX-1 expressa constitutivamente em grande parte dos tecidos. Já a COX-2 é induzida por estímulos inflamatórios e não é encontrada na maioria dos tecidos em condições normais.<sup>9</sup>

*Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES):* os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) fazem parte do grupo de fármacos mais comercializados em todo o mundo.<sup>11</sup> São utilizados principalmente no tratamento da inflamação, dor, edema, osteoartrites, artrite reumatóide e distúrbios músculo-esqueléticos.<sup>12</sup> Porém, esses medicamentos causam uma série de efeitos adversos, como distúrbios gástricos, lesões cutâneas e danos renais.<sup>10</sup>

Em função do grande número de efeitos colaterais causados por esses fármacos, buscaram-se alternativas para o tratamento da inflamação, e uma opção são os flavonoides, constituintes vegetais amplamente estudados com essa finalidade.

## FLAVONOIDES

Flavonoides são metabólitos secundários dos vegetais e fazem parte do grupo dos compostos fenólicos,<sup>5</sup> sendo um dos maiores grupos de produtos naturais conhecidos. Estão amplamente distribuídos na natureza, presentes em frutas, legumes, verduras e em seus derivados, como chás e vinho tinto.<sup>13</sup> Sugere-se que uma pessoa consuma de um a dois gramas de flavonoides diariamente.<sup>14</sup>

A grande maioria desses compostos possui 15 átomos de carbono em seu núcleo fundamental, constituído de duas fenilas ligadas por uma cadeia de três carbonos entre elas, apresentando um núcleo característico C6-C3-C6.<sup>5</sup> Nos compostos tricíclicos, as unidades são chamadas núcleos A, B e C, de acordo com a figura 1.

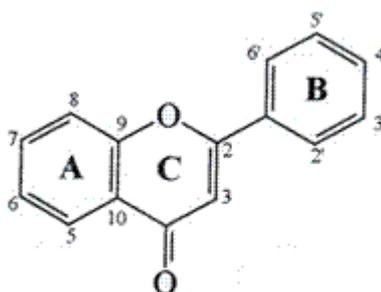


Fig. 1. Estrutura química dos flavonoides.<sup>5</sup>

Os flavonoides de origem natural geralmente encontram-se oxigenados e vasto número ocorre conjugado com açúcares, sendo que já foram descritos mais de 80 tipos diferentes de açúcares. A forma conjugada também é chamada de heterosídeo e quando o flavonoide não está ligado ao açúcar é denominado aglicona, genina ou forma livre.<sup>5,14</sup>

São divididos em classes, como chalconas, flavanonas, flavanonóis, flavonas, flavonóis, isoflavonas, flavan-3-ols e antocianidinas,<sup>15</sup> em função do estado de oxidação, dos grupos funcionais ligados ao anel C e da ligação dos anéis B e C.<sup>16</sup> A grande diversidade estrutural que os flavonoides possuem os confere vasto número de propriedades biológicas.<sup>17</sup>

Os flavonoides exercem diversas funções nas plantas, como a proteção dos vegetais contra a incidência de raios ultravioleta e visível, proteção contra insetos, fungos, vírus e bactérias, atividade antioxidante, controle da ação de hormônios vegetais e inibição de enzimas. Ademais, podem ser utilizados como marcadores taxonômicos, uma vez que são abundantes em quase todo o reino vegetal, têm especificidade em algumas espécies, são relativamente estáveis e fáceis de serem identificados e seu acúmulo sofre menos influência do meio ambiente.<sup>5</sup>

Além de suas funções em plantas, os flavonoides são importantes para a saúde humana. São atribuídas a eles propriedades anti-inflamatórias,<sup>15,18-20</sup> antioxidantes,<sup>19,21,22</sup> antiateroscleróticas,<sup>23,24</sup> antitumorais,<sup>25</sup> entre outras. Os flavonoides podem diminuir a circulação do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) e a oxidação lipídica de membrana, com conseqüente melhora da função endotelial.<sup>23</sup> As antocianinas, uma das classes de flavonoides, aumentam a resistência do LDL à oxidação e reduzem fatores pró-inflamatórios, como citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão, possuindo, assim, grande potencial em reduzir o risco de desenvolvimento da aterosclerose.<sup>24</sup>

*Flavonoides na inflamação:* e estudos indicam que os flavonoides apresentam diferentes mecanismos de ação: podem agir inibindo a síntese de TNF- $\alpha$ , bloquear as enzimas fosfolipase,<sup>26</sup> COX 1 e 2 ou as lipoxigenases,<sup>26,27</sup> etc. Apigenina e quercetina inibem a COX-2 e a NOS. A quercetina também age reduzindo a adesão de células inflamatórias ao endotélio vascular, mesmo modo de ação da luteolina.<sup>27</sup> Rutina, apigenina-7-O-glicosídeo e luteolina-7-O-glicosídeo, principais flavonoides presentes no extrato bruto de *Achillea millefolium* Linn., inibem a elastase neutrofílica humana (HNE) e as metaloproteinases da matriz, as quais estão associadas a processos anti-inflamatórios em estudos *in vitro*. O flavonoide caempferol-3-O- $\beta$ -D-galactosídeo inibe a produção de TNF- $\alpha$  e a NOS, possuindo uma significativa atividade anti-inflamatória.<sup>26</sup>

Moraes (2011) avaliou o mecanismo de ação anti-inflamatório do flavonoide BAS1, isolado da planta *Brosimum acutifolium*, em macrófagos murinos estimulados com LPS e IFN- $\gamma$ , sendo que anteriormente o mesmo autor já havia demonstrado que esse flavonoide possui atividade anti-inflamatória.<sup>28</sup> Foi observado que o BAS1 suprimiu significativamente a expressão da enzima iNOS em macrófagos murinos, comparado ao grupo não tratado com o flavonoide, dessa forma um importante mecanismo de ação do BAS1 é reduzir a síntese de NO.<sup>29</sup>

Ademais, diferentes concentrações desse flavonoide promoveram considerável redução nos níveis de TNF- $\alpha$  e PGE<sub>2</sub>, quando comparado ao grupo não tratado. Essa redução é importante visto que o TNF- $\alpha$  é um mediador crucial no desencadeamento da resposta pró-inflamatória, levando à transcrição gênica de várias moléculas inflamatórias.<sup>29</sup>

Ferreira (2011) realizou um estudo no qual avaliou o potencial anti-inflamatório do extrato metanólico das partes aéreas da *Cleome spinosa* (EMCS) e dos flavonoides isolados desse extrato: flavonoide<sub>10-16</sub> (F<sub>10-16</sub>) e flavonoide<sub>11-13</sub> (F<sub>11-13</sub>). Através do teste da pleurisia induzida por carragenina em camundongos, metodologia que provoca na cavidade pleural reação semelhante a que ocorre em conseqüência a inflamações, verificou-se que o EMCS, quando administrado via oral, comparado ao grupo não tratado com o extrato, foi capaz de reduzir a migração leucocitária em 37,1 % e o extravasamento proteico para a cavidade pleural em 32,1 %, além de reduzir a concentração de TNF- $\alpha$  em 29,8 % no exsudato obtido da pleura.

Constatando essas propriedades anti-inflamatórias do EMCS, foi investigada a participação dos flavonoides F<sub>10-16</sub> e F<sub>11-13</sub> nesses efeitos. Em testes de pleurisia e

edema de pata induzidos por carragenina em camundongos, o F<sub>10-16</sub> e o F<sub>11-13</sub> inibiram a migração leucocitária (42,7 % e 39,0 %), a formação de edema (47,1 % e 43,7 %) e reduziram os níveis de TNF- $\alpha$  (8,5 % e 11,5 %), quando comparado com os animais não tratados com os flavonoides.<sup>30</sup>

Queiroz (2011) investigou a atividade anti-inflamatória da *Piptadenia stipulaceae*, utilizando a fase aquosa, a fase acetato de etila e um flavonoide isolado das partes aéreas da planta, o galetina 3,6-dimetil éter (FGAL). Nesse estudo foi aplicado o ensaio de peritonite induzida por zymosan A em camundongos e realizou-se a contagem total do número de células do lavado peritoneal, o que demonstrou importante efeito anti-inflamatório da fase aquosa, da fase acetato de etila e do FGAL, que apresentaram porcentagem de inibição de recrutamento celular de 35,8 $\pm$ 4,9, 37,7 $\pm$ 6,2 e 31,3 $\pm$ 13,3 %, respectivamente, quando comparado ao grupo controle. Essa redução do recrutamento leucocitário é devido a sua provável capacidade de diminuir a síntese das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Indometacina, utilizada como fármaco padrão, quando administrada via oral reduziu o recrutamento de leucócitos em 48,6 $\pm$ 4,4 %, e quando via intraperitoneal reduziu em 56,7 $\pm$ 4,6 %.

O flavonoide FGAL foi avaliado ainda quanto à sua capacidade de inibir, *in vitro*, COX ovina, utilizando para isso um kit imunoenzimático de determinação da inibição de COX-1/COX-2 ovina. Observou-se que FGAL, na concentração de 0,2  $\mu$ M, inibiu significativamente tanto a COX-1 (79,5 $\pm$ 0,6 %) como a COX-2 (56,0 $\pm$ 3,8 %), com um perfil de inibição similar ao observado para a indometacina na mesma concentração (93,0 $\pm$ 2,6 % para a COX-1 e 79,0 $\pm$ 1,5 % para a COX-2).<sup>31</sup>

Um estudo realizado por Schwanke (2012), o qual avaliou a ação anti-inflamatória do flavonoide miricitrina em modelo de colite induzida pelo sulfato sódico de dextrana (DSS), demonstrou que o tratamento oral com esse flavonoide diminuiu os danos macro e microscópicos no cólon dos animais, tendo ação anti-inflamatória pela inibição da migração de neutrófilos para o local inflamado e pela redução dos níveis de produção e/ou expressão de citocinas, quimiocinas e enzimas inflamatórias.<sup>32</sup>

Polifenóis do cacau apresentam vasto número de propriedades protetoras cardiovasculares, podendo apresentar notável atividade por meio da modulação de diferentes marcadores inflamatórios envolvidos na aterosclerose, de tal forma que diversos estudos associam o consumo de cacau e seus derivados a um menor risco de mortalidade por doença cardiovascular (DCV). Epicatequina e procianidinas são os principais polifenóis do cacau, tanto pela sua abundância como pela importância para atividades biológicas.<sup>33</sup>

A DCV é acompanhada de inflamação crônica de baixa intensidade, envolvendo a presença de uma variedade de células, moléculas de adesão, citocinas pró-inflamatórias e enzimas, como as metaloproteases, COX e LOX. Ademais, a inflamação é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de DCV.<sup>33</sup>

Diversos estudos avaliaram o efeito do consumo de cacau em humanos, observando que ocorre alteração de diferentes fatores, como a proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as). Esse marcador inflamatório da DCV apresentou níveis significativamente menores em pessoas que consumiam até uma porção (20 g) de chocolate amargo a cada três dias, comparando aos não consumidores. Da mesma forma que ocorreu uma redução nos níveis de PCR em pessoas saudáveis que consumiram a curto e médio prazo, diariamente, bebidas de cacau, sendo que a diminuição da PCR foi proporcional ao conteúdo de polifenóis das bebidas de cacau consumidas.<sup>33</sup>

A ingestão de bebida de cacau com grandes quantidades de flavanol por mulheres com altos níveis de colesterol no sangue ocasionou uma notável redução nas dosagens plasmáticas de VCAM-1 (molécula de adesão das células vasculares), comparando com as que ingeriram bebida de cacau com baixos níveis de flavanol. Ainda, indivíduos saudáveis que consumiram chocolate escuro (41 g/dia) apresentaram importante redução na concentração de ICAM-1 (molécula de adesão intercelular) circulante.<sup>33</sup>

Estudos realizados com animais e *in vitro* também evidenciam a aptidão dos polifenóis do cacau de modular substâncias envolvidas na inflamação relacionada com a DCV, tal como reduzir a síntese de citocinas e moléculas de adesão. Demonstrou-se que a ingestão de uma dieta rica em cacau, durante sete dias, diminuiu a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- $\alpha$ ), ON e espécies reativas de oxigênio. Além disso, os polifenóis do cacau podem inibir a atividade da LOX *in vitro*, modulando a síntese de LT.<sup>33</sup>

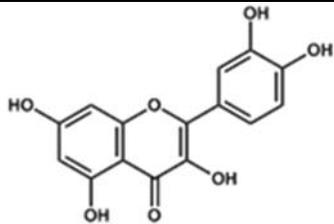
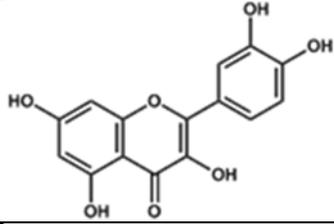
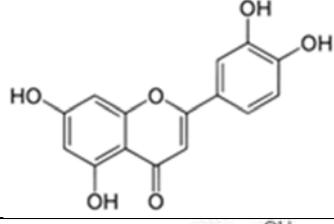
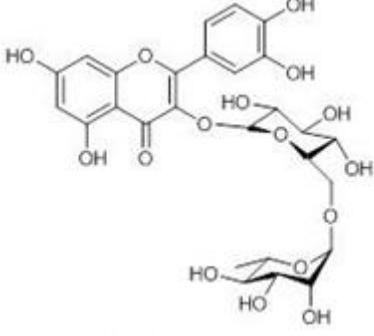
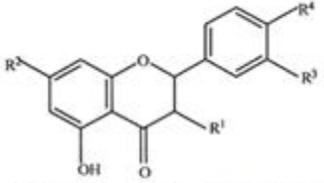
Barbosa e Fernandes (2014) também avaliaram as evidências científicas da proteção dos compostos naturais na DCV. Através de uma revisão sistemática observaram que os flavonoides têm atividade na regulação gênica de várias moléculas e enzimas envolvidas na aterogênese, além de promoverem a inibição da oxidação do colesterol LDL e a redução da peroxidação lipídica.<sup>34</sup>

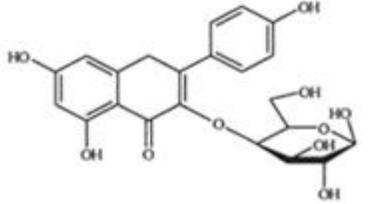
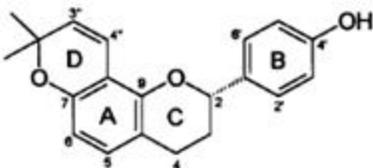
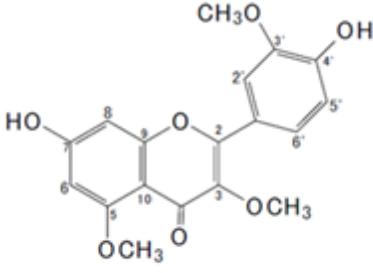
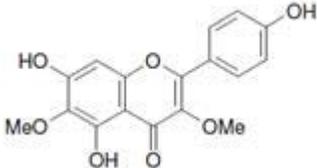
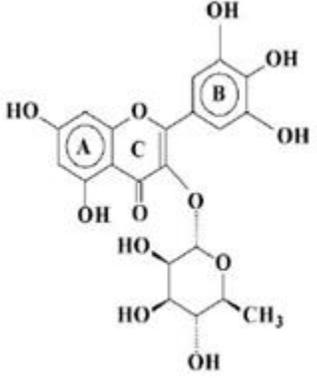
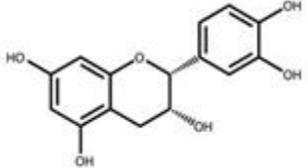
Os principais flavonoides apresentados nesse trabalho, bem como suas estruturas químicas e alvos farmacológicos são expostos na tabela.

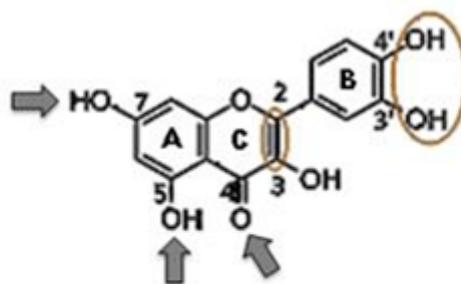
Em um estudo com o propósito de avaliar a atividade anti-inflamatória da quercetina, luteolina, caempferol e taxifolina, todos análogos estruturais, relacionando suas propriedades anti-inflamatórias com suas estruturas químicas, constatou-se que a presença de um grupamento hidroxila na posição 3' do anel B e outro na posição 4' do mesmo anel, formando um sistema orto di-hidroxilado, é importante para inibir a formação de leucotrienos B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>). Caempferol, flavonoide que não possui a hidroxila na posição 3', ou seja, não há formação do sistema *orto* di-hidroxilado, tem efeito 60% menor que a quercetina, composto com os dois grupamentos hidroxila. A ligação dupla entre os carbonos 2 e 3 do anel C também é importante para a atividade anti-inflamatória, uma vez que, como é observado na taxifolina, a ausência desta dupla ligação causa a perda da aptidão para inibir a síntese de LTB<sub>4</sub>.<sup>15,35</sup>

Coutinho e colaboradores (2009) concluíram em seu estudo que é importante para a atividade anti-inflamatória dos flavonoides a dupla ligação entre os carbonos 2 e 3 do anel C, o número e a posição dos grupamentos hidroxilas, como os das posições 3' e 4' do anel B e 5 e 7 do anel A, a carbonila em 4 do anel C e a não glicosilação da molécula, ou seja, o composto estar na sua forma aglicona, sem resíduos de açúcar. A figura 2, abaixo, expõe esses quesitos. Porém, flavonoides que não possuem uma dessas características em sua estrutura também são capazes de exercer atividade anti-inflamatória.<sup>15</sup>

**Tabela.** Alvos farmacológicos e estruturas químicas dos principais flavonoides apresentados

Flavonoides	Estruturas	Alvos farmacológicos	Referências
Quercetina		Inibição das enzimas COX-2, LOX e NOS. Modulação de células envolvidas na inflamação.	15, 27
Apigenina		Inibição das enzimas COX-2 e NOS.	27
Luteolina		Modulação de células envolvidas na inflamação.	27
Rutina		Inibição da elastase neutrofílica humana e das metaloproteinas da matriz.	26
(1) Apigenina-7-O-glicosídeo (2) Luteolina-7-O-glicosídeo	 (1) = R <sup>1</sup> = O-glicose R <sup>2</sup> = H R <sup>3</sup> =OH R <sup>4</sup> =H (2) = R <sup>1</sup> = O-glicose R <sup>2</sup> = OH R <sup>3</sup> =OH R <sup>4</sup> =H	Inibição da elastase neutrofílica humana e das metaloproteinas da matriz.	26

<p>Caempferol-3-O-β-d-galactosídeo</p>		<p>Inibição da enzima NOS e da síntese de TNF-α.</p>	<p>26</p>
<p>BAS1</p>		<p>Supressão da expressão da enzima iNOS. Redução nos níveis de TNF-α e PGE<sub>2</sub>.</p>	<p>29</p>
<p>Flavonoide<sub>10-16</sub> e flavonoide<sub>11-13</sub></p>	 <p>Flavonoide<sub>10-16</sub></p>	<p>Modulação de células envolvidas na inflamação. Inibição da síntese de TNF-α.</p>	<p>30</p>
<p>Galetina 3,6-dimetil éter</p>		<p>Redução da síntese de TNF-α e IL-1β. Inibição da enzima COX.</p>	<p>31</p>
<p>Miricitrina</p>		<p>Modulação de células envolvidas na inflamação. Redução da síntese de citocinas e da expressão de enzimas inflamatórias.</p>	<p>32</p>
<p>Polifenóis do cacau (Epicatequina e procianidinas)</p>	 <p>Epicatequina</p>	<p>Redução nos níveis de PCR, VCAM-1 e ICAM-1 e na síntese de citocinas (IL-6 e TNF-α), ON e LT.</p>	<p>33</p>



**Fig. 2.** Quesitos estruturais para a atividade anti-inflamatória dos flavonoides.<sup>15</sup>

## CONCLUSÃO

A partir desse trabalho, constata-se que os flavonoides são úteis no tratamento da inflamação, principalmente devido a sua capacidade de regular a atividade de enzimas e a síntese de substâncias envolvidas nesse processo. Vários flavonoides têm potencial para originar fármacos promissores a serem usados na terapêutica do processo inflamatório, tais como a quercetina, miricitrina, apigenina e epicatequina, mas para isso mais estudos acerca desse assunto são fundamentais, especialmente mais pesquisas que avaliem possíveis efeitos adversos e toxicidade desses compostos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gaspar L. *Plantas medicinais*. Pesquisa Escolar Online. Recife: Fundação Joaquim Nabuco; 2008. [acesso em 20 jul 2014]. Disponível em: [http://basilio.fundaj.gov.br/pesquisaescolar/index.php?option=com\\_content&id=627&Itemid=1](http://basilio.fundaj.gov.br/pesquisaescolar/index.php?option=com_content&id=627&Itemid=1)
2. Firmo WCA, Menezes VJM, Passos CEC, Dias CN, Alves LPL, Dias ICL, et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. *Cad Pesq dez.* 2011; 18(especial): 90-5.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Brasil. Resolução RDC nº 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. *Diário Oficial da União* 18 mar 2004. [acesso em 20 jul 2014]. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10230>
4. Martins MK. Plantas medicinais na dose certa. *Jornal Gazeta do Povo*. Paraná; 4 fev 2009. [acesso em 21 jul 2014]. Disponível em: <http://www.gazetadopovo.com.br/saude/conteudo.phtml?id=853632&tit=Plantas-medicinais-na-dose-certa>
5. Zuanazzi JAS. Flavonoides. In: Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. Florianópolis: Editora da UFSC; 1999. p. 489-515.

6. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. *Imunologia de Kuby*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
7. Insel PA. Fármacos analgésico-antipiréticos e anti-inflamatórios e medicamentos usados no tratamento da gota. In: Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE. Editors. Goodman e Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 1996. p. 450-80.
8. Chamusca FV, Reis SRA, Lemaire D, Medrado AP. Mediadores do efeito sistêmico do processo inflamatório e terapias fotobiomoduladoras: uma revisão de literatura. *Rev Cienc Med Biol*. 2012; 11(1):70-8.
9. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins e Cotran: *Bases patológicas das doenças*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmacologia*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
11. Chahade WH, Giorgi RDN, Szajubok JCM. *Anti-inflamatórios não hormonais*. São Paulo: Einstein 2008; 6 Supl 1:S166-74.
12. Batlouni M. *Anti-inflamatórios não esteróides: efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais*. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94(4):556-63.
13. Santos EOL. *Mecanismo de ação de flavonoides no metabolismo oxidativo e na fagocitose de neutrófilos humanos desencadeados por receptores Fc gama e CR*. Dissertação Mestrado. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2010.
14. Ortmann CF. *Avaliação da estabilidade de extratos, frações e flavonoides C-glicosídeos presentes em *Cecropia glaziovii**. Dissertação Mestrado. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2013.
15. Coutinho MAS, Muzitano MF, Costa SS. Flavonoides: Potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. *Rev Virtual Quím* 2009; 1(3). [acesso em 16 dez 2014]; Disponível em: <http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/view/51/98>
16. Gomes A, Fernandes E, Lima JFC, Mira L, Corvo ML. Molecular Mechanisms of Anti-Inflammatory Activity Mediated by Flavonoids. *Curr Med Chem*. 2008; 15: 1586-605.
17. Oliveira Junior RG, Ferraz CAA, Nunes XP, Almeida JRGS. *Utilização de flavonoides no setor industrial farmacêutico: um estudo de prospecção tecnológica*. *GEINTEC*. 2014; 4(2):859-66.
18. Ramos CC. *Propriedades anti-inflamatórias de flavonoides – mecanismos de acção celular*. Dissertação Mestrado. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2009.
19. Miyashiro CAHV. *Avaliação da atividade antioxidante e antiinflamatória do flavonóide rutina e derivados contendo metal de transição*. Dissertação Mestrado. São Paulo: Universidade Bandeirante de São Paulo; 2010.
20. Rego EA. *Avaliação da actividade anti-inflamatória de plantas dos açores*. Dissertação Mestrado. Ponta Delgada: Universidade dos Açores; 2012.

21. Alves MJ, Moura AKS, Costa LM, Araújo EJF, Souza GM, Costa NDJ, et al. Teor de fenóis e flavonoides, atividades antioxidante e citotóxica das folhas, frutos, cascas dos frutos e sementes de *Piptadenia moniliformis* Benth (Leguminosae – Mimosoideae). *Blacpma*. 2014; 13(5): 466-76.
22. Santos ACA, Marques MMP, Soares AKO, Farias LM, Ferreira AKA, Carvalho ML. Potencial antioxidante de antocianinas em fontes alimentares: revisão sistemática. *R Interd*. jul-set. 2014; 7(3):149-56.
23. Oliveira TT, Silva RR, Dornas WC, Nagem TJ. Flavonoides e aterosclerose. *Rev Bras Anal Clin*. 2010; 42(1): 49-54.
24. Cardoso LM, Leite JPV, Peluzio MCG. Efeitos biológicos das antocianinas no processo aterosclerótico. *Rev Colomb Cienc Quím Farm*. 2011; 40(1):116-38.
25. Gil JFR, Gómez MB, Trejos JS. Citotoxicidad y actividad anticancerígena de dos flavonoides aislados y purificados de *Brownea ariza* Brent. *Vitae*. Jan-Apr 2009; 16(1):93-101.
26. Agnihotri S, Wakode S, Agnihotri A. An overview on anti-inflammatory properties and chemo-profiles of plants used in traditional medicine. *IJNPR*. 2010; 1(2): 150-67.
27. Barros MCTC. Preparação de novos derivados flavonoides com potencial atividade biológica. Dissertação Mestrado. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2012.
28. Moraes WP. Estudo sobre o efeito antiinflamatório de um flavonóide isolado da planta *Brosimum acutifolium* e de uma lignana da *Virola michelli*. Dissertação Mestrado. Belém: Universidade Federal do Pará; 2008.
29. Moraes WP. Caracterização do mecanismo de ação antiinflamatória do flavonóide BAS1 isolado da planta *Brosimum acutifolium*. Tese Doutorado. Belém: Universidade Federal do Pará; 2011.
30. Ferreira RT. Efeito antinociceptivo e anti-inflamatório do extrato metanólico das partes aéreas da *Cleome spinosa* Jacq. (St. hil.) (mussambê) e de compostos flavonoides isolados. Dissertação Mestrado. Seropédica: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro; 2011.
31. Queiroz AC. Atividade antinociceptiva e anti-inflamatória de *Piptadenia stipulacea* (Benth.) Ducke (Fabaceae) e inibição de COX por Galetina 3,6-Dimetil Éter (FGAL). Dissertação Mestrado. Maceió: Universidade Federal de Alagoas; 2011.
32. Schwanke RC. Avaliação da atividade anti-inflamatória do flavonóide miricitrina na colite induzida pelo sulfato sódico de dextrana (DSS) em camundongo e estudo do seu perfil farmacocinético em roedores. Tese Doutorado. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2012.
33. Khan N, Khymenets O, Urpí-Sardà M, Tulipani S, Garcia-Aloy M, Monagas M, et al. Cocoa polyphenols and inflammatory markers of cardiovascular disease. *Nutrients*. 2014; 6(2): 844-80.

34. Barbosa TNRM, Fernandes DC. Compostos bioativos e doenças cardiovasculares: revisando as evidências científicas. *Estudos Goiânia*. abr-jun 2014; 41(2):181-92.

35. Loke WM, Proudfoot JM, Stewart S, Mckinley AJ, Needs PW, Kroon PA, et al. Metabolic transformation has a profound effect on anti-inflammatory activity of flavonoids such as quercetin: lack of association between antioxidant and lipooxygenase inhibitory activity. *Biochem Pharmacol*. 2008; 75(5):1045-53.

Recibido: 21 de agosto de 2014.

Aprobado: 21 de enero de 2015.

*Fernanda Ziegler Reginato* . Universidade Federal de Santa Maria. Endereço profissional: Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências da Saúde. Avenida Roraima, nº 1000, Laboratório de Fisiologia Experimental, sala 5229, 2º andar, prédio 21, Camobi, 97105900–Santa Maria, RS–Brasil.  
Telefone: (55) 32208342 Ramal: 8342. Email: fernanda\_zr@yahoo.com.br