

Flavonóides e Aterosclerose

Flavonoids and Atherosclerosis

Tânia T. de OLIVEIRA¹, Rosimar Regina da SILVA¹, Waleska C. DORNAS² & Tanus J. NAGEM²

RESUMO - Dentre as enfermidades pertencentes ao grupo das doenças cardiovasculares, a aterosclerose têm sido, atualmente, considerada problema de saúde pública no Brasil, tendo em vista o seu papel no perfil de mortalidade e das alterações patológicas que acarretam. Pesquisas têm demonstrado associações entre o consumo de gordura saturada, nível de colesterol e doenças coronárias; no entanto, medidas dietéticas isoladas mostram-se, freqüentemente, insuficientes, tornando-se necessária a associação dessas com fármacos hipolipidêmicos capazes de reduzir a síntese endógena de colesterol ou melhorar a eficiência de sua remoção do plasma. Durante os últimos anos, um número crescente de estudos tem relacionado flavonóides a promissores fármacos naturais, uma vez que têm sido atribuídos a esses a capacidade de modificar a biossíntese de eicosanóides (resposta anti-prostanóide e antiinflamatória), proteger colesterol-LDL da oxidação (inibindo formação de placa aterosclerótica), prevenir agregação plaquetária (efeitos anti-trombóticos) e promover relaxamento de músculo liso (efeito anti-hipertensivo e anti-iscêmico). Sendo assim, essa revisão sugere que a proteção contra doenças cardiovasculares associadas por meio de dietas ricas em flavonóides pode resultar em uma variedade de efeitos produzidos por diferentes mecanismos, necessitando, portanto, de maiores investigações e entendimentos científicos.

PALAVRAS-CHAVE - flavonóides, colesterol, doenças cardiovasculares, aterosclerose.

SUMMARY - Among the ill belonging to the group of the cardiovascular diseases, the condition arteriosclerosis has been, now, considered problem of public health in Brazil, considering its role in the mortality profile and in the pathological alterations that it presents. Researches have been demonstrating associations among the consumption of saturated fat, cholesterol level and coronary diseases; however, isolated dietary measures have been, frequently, insufficient, becoming necessary the association of those ones with hypolipidemics drugs able to reduce the endogenous synthesis of cholesterol or to improve the efficiency of its removal of the plasma. During the last years, a growing number of studies has associate flavonoids the promising natural pharms, once they have been attributed to the flavonoids the capacity of modifying the eicosanoids biosynthesis (answer antiprostanoid and antiinflammatory), to protect oxidation of cholesterol-LDL (inhibiting formation of atherosclerotic plate), to prevent aggregation platelet (anti-thrombotic effects), and to promote relaxation of smooth muscle (antihypertensive and antiischemic effects). This paper suggests that the protection against cardiovascular conditions associated to rich diets on flavonoids has resulted in a variety of effects produced by different mechanisms, needing a large knowledge and scientific investigation.

KEYWORDS - flavonoids, cholesterol, cardiovascular diseases, atherosclerosis.

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença das artérias de calibre grande e intermediário, caracterizadas pelo desenvolvimento de lesões gordurosas, denominadas placas ateroscleróticas, na superfície interna das paredes arteriais,¹² sendo o tipo mais freqüente a esclerose de artérias.²⁴

O processo da inflamação é atualmente conhecido como o evento etiológico que precede o desenvolvimento e o processo contínuo da aterosclerose.³⁶ Nas dislipidemias, colesterol-LDLox penetram através do endotélio lesado ou disfuncional exercendo estresse de cisalhamento e segue por recrutamento de monócitos pela indução da expressão endotelial de moléculas de adesão celulares. Após a aderência dos monócitos, outras moléculas específicas, como a proteína quimioestática monocitária-1 e o fator estimulante de colônia de macrófagos, atraem e modificam os monócitos no espaço subendotelial. Após penetração na parede vascular, os monócitos diferenciam-se em macrófagos, os quais são responsáveis pela conversão de colesterol-LDL levemente oxidado em colesterol-LDL altamente oxidado que se ligam a receptores de "limpeza" dos macrófagos e penetram em células espumosas.²²

Várias citocinas parecem participar desse processo, particularmente interagindo com monócito. No aterosclerose macrófagos expressam receptores "scavenger" que se ligam e internalizam partículas de lipoproteínas modificadas pela oxidação ou glicação. Esse processo aumenta as células espumosas, o qual resulta na acumulação de lipídeos na íntima e o espessamento provoca o remodelamento, uma dilatação da artéria compensatória ao estreitamento do lúmen. Ciclos repetidos de acúmulo e ativação de células

mononucleares, migração e proliferação das células musculares lisas com produção de colágeno levam ao aumento progressivo da lesão.¹⁹

Essas lesões determinam um estreitamento de artérias que podem levar às suas oclusões, resultando no bloqueio da irrigação do tecido em questão e a sua morte, devido à interrupção do aporte de oxigênio, e, conseqüentemente, da produção de energia, obtida através da oxidação aeróbica de nutrientes na maioria das células. Isso é o que acontece nos casos de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, entre outros.²⁴

Várias linhas de evidências sugerem associação entre lipídeos e ruptura das placas ateroscleróticas. Hipercolesterolemia é forte preditor de evento coronário agudo decorrente de crescimento e desestabilização de placa determinada pela quebra de colágeno com perda local celular de fonte de síntese de colágeno.³⁴ Sítios de trombose fatal onde as placas se rompem por falha mecânica. As células endoteliais sofrem apoptose sob estímulo inflamatório, ou secretam proteinases estimuladas pelo colesterol-LDLox, favorecendo a lesão da íntima. Assim, o desequilíbrio entre as propriedades pró-trombóticas e fibrinolíticas do endotélio favorece a trombogênese. As células endoteliais expressam fator tissular pró-coagulante e aumentam a produção do inibidor do ativador do plasminogênio. O processo inflamatório presente no endotélio da lesão aterosclerótica diminui sua produção de óxido nítrico; adicionalmente, as espécies de oxigênio reativo podem neutralizar seu efeito vasodilatador provocando vasoespasmo ou diminuir sua ação antiinflamatória, ou, ainda, inibir seus efeitos anti-agregação plaquetária.⁴²

Recebido em 15/05/2008

Aprovado em 17/11/2009

¹Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Viçosa, 36571-000, Viçosa / Minas Gerais.

²Departamento de Química da Universidade Federal de Ouro Preto, 35400-000, Ouro Preto / Minas Gerais.

Flavonóides

Os flavonóides são compostos polifenólicos, diversos tanto na estrutura química quanto em suas características; são encontrados somente em plantas,⁴⁸ presentes naturalmente nas frutas, vegetais e bebidas como vinho e chá.⁸

Com mais de 5.000 estruturas já identificadas^{3,6,26,35} essas substâncias possuem núcleo fundamental (Figura 1) com anel aromático e cada tipo pode apresentar modificações, como hidroxilação, metilação, acilação, glicosilação, ou ramnosilação, resultando numa enorme diversidade de flavonóides na natureza.^{5,27} Entre as principais classes de flavonóides incluem-se os flavonóis, as flavonas, as flavanonas, flavanóis (ou catequinas), as antocianidinas e as isoflavonas.³¹

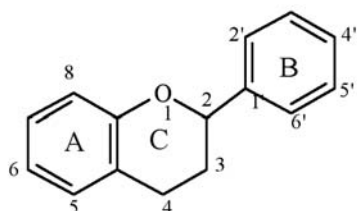


Figura 1: Núcleo fundamental de Flavonóides

Dentro dos subgrupos dos flavonóis, a quercetina é o flavonóide que mais freqüentemente ocorre nos alimentos, assim como o caemferol, miricetina e as flavonas apigenina e luteolina, encontrados em abundância nas cebolas, maçãs e brócolis. As flavanonas, são principalmente encontradas em frutas cítricas, sendo um exemplo desse grupo a naringina. Já as catequinas estão presentes em grande quantidade nos chás verde e preto e no vinho tinto, ao lado das antocianinas que também estão presentes nesses alimentos e em frutas como morango e uvas. As isoflavonas chamadas fitoestrógenos em função de serem considerados moduladores de receptor de estrógeno naturais são consumido em grande quantidade através da soja. E os biflavonóides constituem classe de flavonóides diméricos de flavonas e flavanonas sendo a maioria destes de ocorrência natural.³⁵(Tabela 1)

TABELA I
Representantes mais comuns das diferentes classes de flavonóides

Classes	Representantes mais comuns
Flavonas	Acacetina, Apigenina, Apína, Crisina, Crisoeriol, Diosmetina, Escutelareina, Luteolina, Tricetina, Tricina.
Flavonóis	Astragalina, Camferol, Fisetina, Galangina, Gossipetina, Herbacetina, Isorammetina, Miricetina, Morina, Quercetina, Quercitrina, Ramnetina, Rutina.
Antocianinas	Cianidina, Delfinidina, Etunidina, Malvidina, Peonidina, Pelargonidina.
Flavanonas	Alpinetina, Eridictiol, Hesperetina, Hesperidina, Naringenina, Naringina, Prumina.
Isoflavonóides	Biochanina-A, Dalbergioidina, Daidzeína, Di-hidrononia, Equol, Genisteína, Genistina, Ononina, Quievitona, Sativam, Vairol, Vestitol, Vestitona.
Biflavonóides	Amentoflavona, Agatisflavona, Cupressoflavona, Hinoquiflavona, Robustaflavona.

EFEITOS CARDIOPROTETORES DE FLAVONOIDES

Atividade sobre os lipídeos sanguíneos

Experimentos realizados em ratos mostraram que flavonóides extraídos de beringela (*Solanum melongena*) apresentaram efeito na redução nos níveis sanguíneos de colesterol total e triacilgliceróis.⁴³ Esse efeito pode ser explicado, em parte, pelo aumento da atividade da enzima LCAT, enzima presente na superfície das HDL, que converte o colesterol presente em quilomícrons, VLDL, LDL e tecidos

periféricos em ésteres de colesterol, transportando-os para o fígado para serem metabolizados e pelo aumento da atividade da enzima lipase lipoprotéica, que remove os ácidos graxos dos triacilgliceróis presentes em quilomícrons e VLDL para o tecido adiposo. Observou-se também nesse experimento um aumento nos níveis de ácidos biliares hepáticos e fecais, bem como esteróis neutros fecais, indicando uma alta taxa de degradação de colesterol e redução na reabsorção intestinal de ácidos biliares.

Da mesma forma Bok *et al.* (1999)², com o objetivo de avaliar o efeito de extrato de casca de tangerina e mistura dos flavonóides naringina e hesperedina em ratos alimentados com dieta contendo 1% de colesterol, mostraram redução significativa dos níveis de colesterol hepático e plasmático, triacilglicerol hepático e esteróis neutros fecais. A redução do colesterol plasmático, resulta em um aumento da absorção de colesterol dietético, o que contribui para uma simultânea diminuição da excreção fecal de colesterol em ratos alimentados com esses flavonóides. A atividade de HMG-CoA redutase está normalmente diminuída em ratos alimentados com dieta alta em colesterol enquanto que a atividade da enzima ACAT e colesterol-7- α -hidroxilase estão aumentadas. Entretanto, a presença desses flavonóides em uma dieta rica em colesterol diminuiu significativamente a atividade de HMG-CoA redutase e ACAT. A redução da atividade da enzima ACAT pode levar a uma redução dos ésteres de colesterol disponíveis para formar VLDL resultando, assim, na redução da secreção dessa lipoproteína pelo fígado. De forma interessante, nem a naringina, nem a hesperedina inibiram HMG-CoA redutase ou ACAT *in vitro*, sugerindo que ambas podem sofrer algumas mudanças estruturais ou ficarem ativas no intestino ou em outro órgão. Uma outra hipótese seria que a expressão de genes dessas enzimas podem ser inibidas pelas naringina e hesperedina em ratos alimentados com dieta rica em colesterol. O efeito de flavonóides sobre os níveis de colesterol sanguíneos em humanos também foram estudados por Hodgson *et al.* (1998)¹⁴ que avaliaram o efeito dos isoflavonóides genisteína e daidzeína sobre os níveis de lipídeos sanguíneos em indivíduos saudáveis. Os isoflavonóides apresentam atividade estrogênica e os estrógenos podem reduzir colesterol-LDL do soro e aumentar os níveis de colesterol-HDL. Durante oito semanas, treze mulheres no período pós-menopausa, não submetidas à terapia de reposição hormonal, e quarenta e seis homens receberam, diariamente, um tablete contendo 55 mg de isoflavonóides (predominantemente na forma de genisteína) ou um tablete de placebo. Os indivíduos mantiveram sua dieta habitual e atividade física durante todo o período de tratamento. Os níveis sanguíneos de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL e subclasses de colesterol-HDL, triacilgliceróis foram avaliados na última semana de tratamento, sendo que nenhuma diferença significativa foi identificada. Embora esse estudo não tenha demonstrado alterações nos níveis de lipídeos sanguíneos em indivíduos normais, esses resultados não eliminam a possibilidade de efeito hipolipidêmico de isoflavonóides em indivíduos hipercolesterolêmicos. Santos *et al.* (1999a)³⁸ verificaram efeito hipolipidêmico dos flavonóides morina e quercetina isoladamente e associados ao ácido nicotínico em ratos. Nagem *et al.* (1999),²⁸ também observaram efeito hipolipidêmico bastante acentuado do flavonóide naringina isoladamente e associado aos corantes naturais antocianina e carmim em ratos. Itaya & Igarashi (1992)¹⁶ também relataram atividade hipolipidêmica dos flavonóides taxifolina, rutina e catequina assim como estudos realizados por Santos *et al.* (1999b)³⁹ também

mostraram o efeito dos flavonóides naringenina, rutina e ácidos nicotínico isoladamente e associados na redução dos lipídeos sanguíneos. Santos *et al.* (1999c)⁴⁰ registraram ações hipolipidêmicas dos flavonóides naringenina, rutina e dos corantes naturais monascus e antocianina isoladamente e associados. No entanto, para que no futuro essas substâncias possam ser utilizadas como medicamentos, torna-se necessário o seu estudo farmacológico e toxicológico em diferentes espécies de animais.

Matsumoto *et al.* (1998)²⁵ observaram a influência de polifenóis presentes no chá preto sobre os níveis de lipídeos do soro em ratos alimentados com dieta contendo 15% de banha e 1% de colesterol. A dieta foi suplementada com 1% de polifenóis extraídos de chá preto. Os animais alimentados com dieta contendo banha e colesterol apresentaram um aumento nos níveis de colesterol do fígado e plasma, quando comparados com os animais do grupo controle. A suplementação com polifenóis extraídos do chá preto na dieta contendo colesterol e banha diminuíram os níveis de lipídeos no plasma e aumentaram a excreção fecal de lipídeos totais e colesterol.

Nos adipócitos, hormônios lipolíticos como catecolaminas, glucagon e corticotropina atuam na mobilização de ácidos graxos estocados na forma de triacilgliceróis. Muitos agentes terapêuticos têm apresentado efeito lipolítico através da inibição da enzima fosfodiesterase. Kuppusamy & Das (1992)²⁰ avaliaram o efeito de vários flavonóides sobre a enzima fosfodiesterase do cAMP e mobilização de lipídeos nos adipócitos de ratos. Os flavonóides quercetina, luteonina, escutelareína, fletetina e genisteína apresentaram significativa inibição sobre a enzima fosfodiesterase quando comparado com o 3-isobutil-2-metilxantina, um potente inibidor dessa enzima. Os flavonóides fisetina, quercetina, fletetina e buteína, potentes inibidores competitivos de fosfodiesterase, apresentaram um intenso efeito lipolítico, embora nem todos os inibidores da fosfodiesterase demonstram a mesma resposta.

Kirk *et al.* (1998)¹⁸ avaliaram o efeito dos flavonóides genisteína e daidzeína em camundongos, com e sem receptores de colesterol-LDL. Nesse estudo, observou-se que nos animais com receptores de colesterol-LDL, os flavonóides testados aumentaram a atividade dos receptores. O colesterol-LDL transporta o colesterol para os tecidos periféricos, e os flavonóides ao ativarem os receptores de colesterol-LDL no hepatócito, aumentam a endocitose, o que leva à redução dos níveis sanguíneos de colesterol.

Em estudo com coelhos, Juzwiak *et al.* (2005)¹⁷ evidenciam que quercetina possui propriedades hipolipidêmicas e antiaterogênicas ao demonstrar redução de níveis plasmáticos de triacilgliceróis e colesterol elevados por dieta rica em lipídeos após doze semanas de experimento e reduzida formação de placas ateroscleróticas na aorta bem como injúria na artéria carótida com quatro semanas de estudo. Os efeitos hipolipidêmicos de quercetina podem depender da ativação de algumas enzimas microsomais, observadas pela elevação do conteúdo de citocromo P450 e os mecanismos antiateroscleróticos que denotam propriedades antioxidantes sugeridos pela redução da formação de MDA (importante marcador de peroxidação lipídica).

Inibição da oxidação de LDL

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 desses radicais pode levar à reação em cadeia incontrolada e a peroxidação lipídica. A

peroxidação lipídica ocorre em três estágios: iniciação, propagação e terminação. No estágio de iniciação 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.⁵

Os flavonóides inibem a peroxidação lipídica, *in vitro*, no estágio de iniciação, por atuarem como antioxidantes eliminando ânion superóxido e radicais hidroxilas. Propõe-se que flavonóides interrompam 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.⁵

Galvez *et al.* (1995)¹⁰ 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-Fe²⁺) e pelo sistema enzimático (ácido araquidônico). Todos os flavonóides testados foram capazes de inibir a peroxidação lipídica induzida pelos dois sistemas.

Produtos de oxidação do colesterol-LDL podem ser detectados como dienos conjugados, TBARS, fluorescência de apolipoproteína B e mudanças na mobilidade eletroforética.⁴⁷ Os efeitos dos flavonóides sobre a susceptibilidade a oxidação de colesterol-LDL foram também avaliados pela inibição de indução de oxidação por Safari & Sheikh (2003)³⁷ ao incubarem em plasma com flavonóides, estimando pela medição de dieno conjugado, peroxidação lipídica e TBARS.

Lim *et al.* (1998)²³ avaliaram o efeito dos flavonóides quercetina e ganhuangenina na inibição da oxidação de colesterol-LDL induzida por Cu²⁺. Tanto a quercetina quanto a ganhuangenina inibiram a modificação oxidativa de colesterol-LDL. A atividade antioxidante desses flavonóides foi evidenciada através da redução de substâncias reativas de ácido tiobarbitúrico, produção de hidroperóxidos de fosfatidilcolina e intensidade de fluorescência de colesterol-LDL oxidado.

Outros estudos demonstraram que catequina e quercetina protegem o colesterol-LDL de oxidação quando incubadas com várias culturas de células, como por exemplo, macrófagos derivados de monócitos humanos, células endoteliais de veia umbilical humana ou células linfóides. Provavelmente, esse efeito foi devido à habilidade dos flavonóides em inibir atividade da enzima lipoxigenase. Além disso, catequina também inibiu a absorção e degradação de colesterol-LDL previamente oxidada por macrófagos humanos, mas este mecanismo não ficou claro.⁴⁴

O aumento do estresse oxidativo pode contribuir para a patogênese da complicação diabética. Quine & Raghu (2005),³² avaliando epicatequina (flavonóide constituinte da raiz de *Pterocarpus marsupium* e folhas e raiz da *Harunga madagascariensis*) em ratos com diabetes induzida por estreptozotocina, obtiveram efeitos favoráveis ao diminuir TBAR e hidroperóxido, aumentarem a concentração da SOD e catalase, enzimas antioxidantes envolvidas na redução de peróxido de hidrogênio. Logo, os efeitos antioxidantes e antiperoxidativos de epicatequina devem ser devidos à reatividade do radical hidroxila.

Recentemente, Cirico & Omay (2006)⁴ em estudo *in vitro* com compostos fenólicos sobre a capacidade de oxidação de LDL, observaram que efeitos sinérgicos de ácido ferúlico, quercetina, catequina e hesperidina exercem efeitos antioxidantes interdependentes ou mutuamente protegem contra peroxidação lipídica. Ao contrário, foram observados efeitos pró-oxidantes de quercetina e ácido ferúlico, isoladamente, em diferentes concentrações de enriquecimento usados no experimento, o que os levaram a sugerir que a combinação de compostos fenólicos, tal qual obtida na dieta humana, através de uma variedade de fontes alimentares, possibilitava efeitos antioxidantes agindo aditivamente.

Atividade antiinflamatória e melhoria da vasodilatação

Estudos realizados por Pelzer *et al.* (1998)³⁰ sobre o efeito antiinflamatório de trinta flavonóides das classes flavanonas, flavonas e flavonóis, mostraram que as flavanonas eriodictiol e hesperetina, a flavona 7,4'-di-O-metilapigenina, e os flavonóis quercetina, 3-O-metilquercetina e morina, inibiram significativamente o edema provocado pelo processo de inflamação induzido nas patas de rato. Os flavonóides rutina (flavonol) e jaceosidina (flavona) apresentaram os melhores efeitos antiinflamatórios.

O aumento potencial do crescimento de células musculares lisas é uma das principais anormalidades que ocorrem durante o desenvolvimento da aterosclerose. Estudos realizados por Huang *et al.* (1995)¹⁵ mostraram que baicaleína apresenta um forte efeito inibitório sobre a resposta proliferativa de células musculares lisas vasculares estimulada por fator de crescimento derivado de plaquetas. Além do efeito antiproliferativo, esse flavonóide também inibe a enzima lipoxigenase. Já Zhang *et al.* (2000),⁴⁹ além de verificarem atividade antiproliferativa de apigenina, observaram que altas concentrações desse flavonóide relaxam as artérias. Óxido nítrico e cGMP estão envolvidos no relaxamento endotélio dependente, visto que o efeito estimulatório de apigenina sobre o aumento do Ca²⁺ intracelular contribui em parte para o relaxamento endotélio independente.

NO é produzido pela L-arginina por pelo menos três isoformas de NOS.¹ O aumento da produção de NO pela atividade constitutiva de NOS no endotélio vascular (NOS-3) dilata os vasos sanguíneos e inibe adesão de leucócitos e plaquetas na superfície endotelial.¹¹ Já isoformas de (NOS-2) são expressas para ação de estímulo inflamatório incluindo citocinas, endotoxinas ou espécies reativas de oxigênio, gerando grandes quantidades de NO, tóxico para bactéria e células tumorais. Em condições inflamatórias agudas, excesso de NOS-2 contribui para hipotensão e hiporeatividade vascular.^{7,45} Olszanecki *et al.*, (2002)²⁹ concluíram que alguns flavonóides são potentes inibidores da indução de NOS-2 e, ao mesmo tempo, eles podem aumentar atividade de NOS-3.

NO também participa de uma função central na indução de citotoxicidade de macrófagos implicado na patologia de doenças neurológicas e dano tecidual periférico associado às inflamações aguda e crônica. Wei *et al.*, (2005)⁴⁶ sugerem que inibição por flavonóide isolado de *Artocarpus heterophyllus* e *Artocarpus communis* em macrófagos pode ter valor no tratamento terapêutico ou prevenção nas doenças inflamatórias periféricas associadas com o aumento da produção de NO.

Outra ação dos flavonóides está relacionada com a liberação de ácido araquidônico dos fosfolipídeos, presentes nas membranas celulares, por ação da fosfolipase A₂. Alguns trabalhos têm mostrado que quercetina inibe a fosfolipase A₂ de leucócitos em coelhos e humanos.¹³ Os flavonóides inibem também a síntese de eicosanóides através da inibi-

ção 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.⁸

Diminuição da capacidade de plaquetas coagularem o sangue

O efeito antioxidante dos flavonóides parece estar relacionado com sua ação antitrombótica. A ação antitrombótica e vasoprotetora de quercetina, rutina e outros flavonóides têm sido atribuídas à sua habilidade de ligarem-se à membrana de plaquetas e eliminarem radicais livres. Através de sua ação antioxidante, os flavonóides restabelecem a biossíntese e a ação de prostaciclina endotelial e o fator de relaxamento derivado do endotélio, os quais são inibidos pelos radicais livres.⁵

A atividade plaquetária está aumentada em pacientes com fatores de riscos coronarianos, como elevado nível de colesterol-LDL, hipertensão, diabetes, consumo de cigarro. Os flavonóis quercetina e miricetina apresentaram forte efeito inibidor da agregação de plaquetas humanas induzidas por ácido araquidônico e ADP, mas não foram efetivas, 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 da aorta de coelho.⁴⁴

Um dos mais potentes mecanismos pelo qual os flavonóides inibem a agregação plaquetária é a mediação do aumento dos níveis de cAMP plaquetário através da estimulação da atividade da enzima adenilato ciclase ou por inibição da fosfodiesterase do cAMP.⁵ Landolfi *et al.* (1984)²¹ estudaram o efeito de vários flavonóides sobre agregação plaquetária bem como sobre cAMP e metabolismo do ácido araquidônico. As flavonas crisina, apigenina e fletetina inibiram a agregação plaquetária por inibirem a via da ciclooxigenase. Crisina e apigenina reduziram o cAMP plaquetário em resposta a PGI₂. Esse efeito foi provavelmente mediado pela inibição da adenilato ciclase. Entretanto, os flavonóides miricetina e quercetina aumentaram o cAMP plaquetário, aumento induzido por PGI₂. A potencialização do efeito da PGI₂ sobre os níveis de cAMP pela quercetina pode ser devido a uma inibição da fosfodiesterase. O efeito oposto exercido por diferentes flavonóides sobre a resposta do cAMP induzida por PGI₂ 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 exercida pelos flavonóides apigenina, crisina e fletetina, e essa inibição é devido a um aumento do cAMP.

A presença de placas nos vasos sanguíneos é característica de lesões ateroscleróticas avançadas em humanos. Essas lesões possuem um núcleo de lipídeos cobertas com uma capa fibrosa que é composta de células de músculo liso, células do sistema imune e matriz extracelular. A placa obstrui o vaso sanguíneo, resultando em isquemia e proteases são ativadas. Ativação sistêmica e local de proteases induz instabilidade plaquetária e danos aos miócitos. Múltiplas proteases podem mediar danos que levam à instabilidade de placa da aorta e à fragmentação plaquetária. Danos causados por proteases como collagenase e elastase e perda de colágeno e proteínas fibrosas de vasos sanguíneos devido à idade contribuem para a formação de aneurisma.³³

Estudos *in vitro* relatam que flavonóides podem diminuir o ataque proteolítico sobre proteínas fibrosas e o acúmulo de proteoglicanas e ácido hialurônico. Antocianidina e extra-

tos de plantas contendo flavonóides inibem a atividade da elastase, tripsina e α -quimotripsina. Além disso, ativação de leucócitos causa liberação de proteases; portanto, inibição dessa ativação pelos flavonóides pode desencadear a redução de danos aos tecidos causados pelas proteases.⁴¹ Em trabalho de Freedman *et al.* (2001),⁹ a incubação de plaquetas com suco de uva roxa diluído (SUR) ou consumo de SUR por voluntários saudáveis levaram a uma inibição dose dependente da agregação plaquetária, aumento do NO e diminuição da produção de superóxido sendo que essas mudanças parecem ser efeitos direto das plaquetas e podem ser parcialmente regulados via PKC. Desse modo, a inibição da função plaquetária e o aumento de superóxido, bem como o aumento do NO representam um mecanismo potencial para efeitos benéficos de produtos de suco de uva roxa, independente do consumo de álcool, em doença cardiovascular.

CONCLUSÃO

Devido à grande diversidade de propriedades farmacológicas dos flavonóides, ao lado dos seus efeitos antioxidantes (direta ou indiretamente estimulando mecanismo de defesa endógena) pode-se diminuir circulação de colesterol-LDL e oxidação lipídica de membrana com suas deletérias conseqüências nas células endoteliais, ocasionando melhoria da função endotelial e inibição da angiogênese e migração, além da proliferação de células vasculares, efeitos antitrombóticos, antiaterogênicos e de outras atividades que demonstram que o emprego terapêutico de plantas contendo flavonóides é vasto e de grande valor para novos alvos para o futuro de drogas e adjuvantes nutricionais. Portanto, esses compostos mostram importantes efeitos sobre os processos regulatórios intrínsecos e, assim, podem marcadamente melhorar as condições de pacientes em vários estágios da progressiva doença cardiovascular.

ABREVIÇÕES

ACAT (Acil-CoA Acetiltransferase); ADP (Adenosina 5'-difosfato); cAMP (Adenosina 3',5' - Monofosfato cíclico); cGMP (Guanosina 3',5' - Monofosfato cíclico); HDL (Lipoproteína de alta densidade); HMG-CoA (3-Hidroxi-3-Metil-Glutaryl-CoA); LCAT (Lecitina Colesterol Acil Transferase); LDL (Lipoproteína de baixa densidade); LDLox (Lipoproteína de baixa densidade oxidada); MDA (Malondialdeído); NO (Óxido nítrico); NOS (Óxido nítrico sintase); PGL₂ (Prostaglandina I₂); PKC (Proteína quinase C); TBARS (Substâncias reativas de ácido tiobarbitúrico); SOD (Superóxido dismutase); VLDL (Lipoproteína de densidade muito baixa);

REFERÊNCIAS

- 1- ALDERTON, W.K.; COOPER C.E.; KNOWLES, R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem.v.357*, p.593-615, 2001.
- 2- BOK, S.H.; LEE, S.H.; PARK, Y.B.; BAE, K.H.; SON, K.H.; JEONG, T.S.; CHOI, M.S. Plasma and hepatic cholesterol and hepatic activities of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase and acyl CoA: cholesterol transferase are lower in rats fed citrus peel extract or a mixture of citrus bioflavonoids. *Journal of Nutrition v.129*, p.1182-1185, 1999.
- 3- CHEYNIER, V. Polyphenols in foods are more complex than often thought. *Am. J. Clin. Nutr. v.81*, p.223S-229S, 2005.
- 4- CIRICO, T.L.; OMAJE, S.T. Additive or synergetic effects of phenolic compounds on human low density lipoprotein oxidation. *Food and Chemical Toxicology v.44*, p.510-516, 2006.

- 5- COOK, N.C.; SAMMAN, S. Flavonoids – chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources – review. *The Journal of Nutrition Biochemistry v.7*, p.66-76, 1996.
- 6- DUBICK, M.A.; OMAJE, S.T. Modification of atherogenesis and heart disease by grape wine and tea polyphenols. In: REC. WILDMAN, (Ed.), *Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods*, CRC Press 2001, p. 235-260.
- 7- FEIHL, F.; WAEBER, B.; LIAUDET, L. Is nitric oxide overproduction the target of choice for the management of septic shock? *Pharmacol Ther v. 91*, p.179-213, 2001.
- 8- FORMICA, J.V.; REGELSON, W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chemistry Toxicology v.33*, p.1061-1080, 1995.
- 9- FREEDMAN, J.E.; PARKER, C.3rd; LI, L.; PERLMAN, J.A.; FREI, B.; IVANOV, V.; DEAK, L.R.; IAFRATI, M.D.; FOLTS, J.D. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation v. 12*, p.2792-8, 2001.
- 10- GALVEZ, J. DE LA CRUZ, J.P.; ZARZUELO, A.; DE LA CUESTA, F.S. Flavonoid inhibition of enzymic and nonenzymic lipid peroxidation in rat liver differs from its influence on the glutathione-related enzymes. *Pharmacology v.51*, p.127-133, 1995.
- 11- GEWALTIG, M.T.; KOJDA, G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc Res v.55*, p.250-260, 2002.
- 12- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica 9a ed.*, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1997, 1014p.
- 13- HARBORNE, J.B. *The flavonoids: Advances in Research Science 1986*. 5. Ed. London: Chapman e Hall 1994, 676p.
- 14- HODGSON, J.M.; PUDDEY, I.B.; BEILIN, L.J.; MORI, T.A.; CROFT, K.D. Supplementation with isoflavonoid phytoestrogens does not alter serum lipid concentrations: a randomized controlled trial in humans. *Journal of Nutrition v.128*, p.728-732, 1998.
- 15- HUANG, H.C.; WANG, H.R.; HSICH, L.M. Antiproliferative effect of baicalein, a flavonoid from a chinese herb, on vascular smooth muscle cell. *European Journal of Pharmacology v.251*, p.91-93, 1995.
- 16- ITAYA, S.; IGARASHI, K. Effects of taxifolin on the serum cholesterol level in rats. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry v.56*, p.1492-94, 1992.
- 17- JUZWIAK, S.; WOZCICKI, J.; MOKRZYCKI, K.; MARCHLEWICZ, M.; BIALECKA, M.; WENDA-ROZEWICKA, L.; GAWRONSKA-SZKLARZ, B.; DROZDZIK, M. Effect of quercetin on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis in rabbits. *Pharmacol Rep. v.57*, p.604-9, 2005.
- 18- KIRK, E.A.; SUTHERLAND, P.; WANG, S.A.; CHAIT, A.; LEBOEUF, R.C. Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL-receptor deficient mice. *Journal of Nutrition v.128*, p.954-64, 1998.
- 19- KLEEMAN, R.; KOOISTRA, T. HMG-Coa reductase inhibitors: effects on chronic sub acute inflammation and onset of atherosclerosis induced by dietary cholesterol. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord. v.5*, p.441-53, 2005.
- 20- KUPPUSAMY, U.R.; DAS, N.P. Effects of flavonoids on cyclic AMP phosphodiesterase and lipid mobilization in rat adipocytes. *Biochemical Pharmacology v.44*, p.1307-1315, 1992.
- 21- LANDOLFI, R.; MOWER, R.L.; STEINER, M. Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids. *Biochemical Pharmacology v.33*, p.1525-1530, 1984.
- 22- LIBBY, P.; RIDKER, P.M.; MASERI, A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation v.105*, p.1135-43, 2002.
- 23- LIM, B.O.; YU, B.P.; CHO, S.H.; HER, E.; PARK, D.K. The inhibition by quercetin and ganhuangenin on oxidatively modified low density lipoprotein. *Phytotherapy Research v.12*, p.340-45, 1998.
- 24- MARZZOCO, A.; TORRES, B.B. *Bioquímica Básica 2. ed.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1999, 360p.
- 25- MATSUMOTO, N.; OKUSHIO, K.; HARA, Y. Effect of black tea polyphenols on plasma lipids in cholesterol-fed rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology v.44*, p.337-342, 1998.
- 26- MIDDLETON, Jr.; KANDASWAMI, C.; THEOHARIDES, T.C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol. Rev. v.52*, p.673-751, 2000.
- 27- MORTON, L.W.; CACCETTA, R.A.A.; PUDDEY, I.B.; CROFT, K.D. *Chemistry*

- and biological effects of dietary phenolic compounds: relevance to cardiovascular disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* v.27, p.152-9, 2000.
- 28- NAGEM, T.J.; PEREIRA, W.L.; OLIVEIRA, T.T.; PINTO, A.S.; OLIVEIRA, M.G.A.; STRINGHETA, P.C. Efeitos de naringina e corantes naturais antocianina e carmin no metabolismo lipídico. *Revista Brasileira de Farmacologia* v.80, p.25-28, 1999.
- 29- OLSZANECKI, R.; GEBSKA, A.; KOZLOVSKI, V.I.; GRYGLEWSKI, R.J.; Flavonoids and nitric oxide synthase. *Journal of Physiology and Pharmacology* v.53, p.571-84, 2002.
- 30- PELZER, L.E.; GUARDIA, T.; JUAREZ, O.A.; GURREIRO, E. Acute and chronic anti-inflammatory effects of plant flavonoids. *IL Farmaco*, v.53, p.421-4, 1998.
- 31- PETERSON, J.; DWYER, J. Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity. *Nutrition Research* v.18, p.1995-2018, 1998.
- 32- QUINE, S.D.; RAGHU, P.S. Effects of (-)-epicatechin, a flavonoid on lipid peroxidation and antioxidants in streptozotocin-induced diabetic liver, kidney and heart. *Pharmacol Rep.* v.57, p.610-5, 2005.
- 33- QUINTÃO, E.C.R. Colesterol e Aterosclerose. Rio de Janeiro: Qualitymark 1992, 276p.
- 34- REKHTER, M.D.; HICKS, G.W.; BRAMMER, D.W.; HALLAK, H.; KINDT, E.; CHEN, J.; ROSEBURY, W.S.; ANDERSON, M.K.; KUIPERS, P.J.; RYAN, M.J. Hypercholesterolemia causes mechanical weakening of rabbit atheroma. *Cir Res* v. 86, p. 101-108, 2000.
- 35- ROSS, J.A.; KASUM, C.M. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu. Rev. Nutr.* v.22, p.19-34, 2002.
- 36- ROSS, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* v.340, p.115-126, 1999.
- 37- SAFARI, M.R.; SHEIKH, N. Effects of flavonoids on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* v.69, p.73-77, 2003.
- 38- SANTOS, K.F.R.; OLIVEIRA, T.T.; NAGEM, T.J.; PINTO, A.S.; OLIVEIRA M.G.A.; SOARES, J.F. Efeitos das associações de morina-ácido nicotínico e quercetina-ácido nicotínico no controle de lipídeos. *Revista Brasileira de Análises Clínicas* v.31, p.5-7, 1999a.
- 39- SANTOS, K.F.R.; OLIVEIRA, T.T.; NAGEM, T.J.; PINTO, A.S.; OLIVEIRA, G.A. Hypolipidaemic effects of naringenin, rutin, nicotinic acid and their associations. *Pharmacological Research* v.40, p.41-46, 1999b.
- 40- SANTOS, K.F.R.; OLIVEIRA, T.T.; NAGEM, T.J.; PINTO, A.S.; STRINGHETA, P.C. Associations of flavonoids and natural dyes in the control of lipidic metabolism. *Acta Farmaceutica Bonaerense* v.18, p.127-30, 1999c.
- 41- SCHRAMM, D.D.; GERMAN, J.B. Potential effects of flavonoids on the etiology of vascular disease. *Journal Nutrition Biochemistry* v.9, p.560-66, 1998.
- 42- SIQUEIRA, A.F.; ABDALLA, D.S.; FERREIRA, S.R. LDL: from metabolic syndrome to instability of the atherosclerotic plaque. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(2):334-43.
- 43- SUDHEESH, S.; PRESANNAKUMAR, G.; VIJAYAKUMAR, S., VIJAYALAKSHMI, N.R. Hypolipidemic effect of flavonoids from *Solanum melogena*. *Plant Foods for Human Nutrition* v.51, p.321-330, 1997.
- 44- TIJBURG, L.B.M.; MATTERN, T.; FOLTS, J.D.; WEISGERBER, U.M.; KATAN, M.B. Tea flavonoids and cardiovascular diseases: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* v.37, p.771-85, 1997.
- 45- XIE, Q.; NATHAN, C. The high-output nitric oxide pathway: role and regulation. *J Leukoc Biol* v.56, p.576-682, 1994.
- 46- WEI, B.L.; WENG, J.R.; CHIU, P.H.; HUNG, C.F.; WANG, J.P.; LIN, C.M. Anti-inflammatory flavonoids from *Artocarpus heterophyllus* and *Artocarpus communis*. *J Agric Food Chem.* v.53, p.3867-71, 2005.
- 47- WISEMAN, S.A.; BALENTINE, D.A., FREI, B. Antioxidants in tea. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* v.37, p.705-718, 1997.
- 48- YOKAZAWA, T.; DONG, E.; LIU, Z.W.; SHIMIZU, M. Antioxidative activity of flavones and flavonols in vitro. *Phytotherapy Research* v.11, p.446-1997 446-449.
- 49- ZHANG, Y.H.; PARK, Y.S.; KIM, T.J.; FANG, L.H.; AHN, H.Y.; HONG, J.T.; KIM, Y.; LEE, C.K.; YUN, Y.P. Endothelium-dependent vasorelaxant and antiproliferative effects of apigenin. *Gen Pharmacol.* v.35, p.341-7, 2000.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Dr. Tanus Jorge Naguem
 Dep. Química UFOP
 CEP: 35400-000 Ouro Preto - MG
 E-mail: tanus@ufop.br

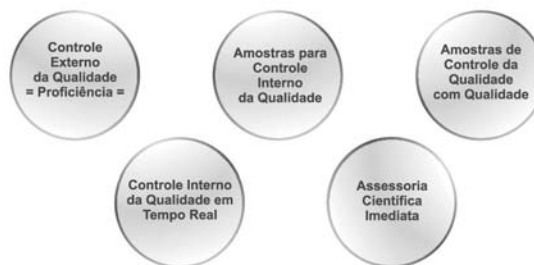


Programa Nacional de Controle de Qualidade

Participe!

www.pncq.org.br
pncq@pncq.org.br

Tradição com a Qualidade



(21)2569-6867