

ACÇÃO TERAPÊUTICA DA LUTEOLINA EM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS: NARRATIVA DA LITERATURA

THERAPEUTIC ACTION OF LUTEOLIN IN CHRONIC NON-COMMUNICABLE DISEASES: A LITERATURE REVIEW

Ozanildo Vilaça do Nascimento¹

Sylvia Correia de Almeida²

Emerson Silva Lima³

RESUMO

A luteolina (LU) é um flavonóide natural presente em dietas ricas em temperos, vegetais, hortaliças, ervas, fruto como açaí, plantas medicinais e em certos medicamentos naturais. Mesmo estudos recentes apontarem a importância dos flavonoides para a saúde e combate a certas doenças e cada vez menor a sua presença nas dietas atuais, o que gera um impacto negativo na saúde. A luteolina (5,7-3'5'-tetrahidroxiflavona) é considerada um potente antioxidante e anti-inflamatório, podendo impedir a diferenciação adipogênica e o acúmulo de lipídios. A preponderância de doenças metabólicas salienta a necessidade de obter estratégias nutricionais para precaver o acúmulo de gordura. Mesmo não havendo um consenso na literatura sobre a influência dos flavonoides no combate da obesidade e diabetes mellitus. Foi realizado uma busca nas bases de dados internacionais com aproximadamente 137 citações, sendo 23 destas utilizadas neste artigo. Desta forma, o objetivo desta revisão é relatar, identificar e compreender as propriedades antiobesidade e antidiabética da luteolina.

PALAVRAS-CHAVE: Luteolina; Doenças; *in vivo*; *in vitro*.

ABSTRACT

Luteolin (LU) is a natural flavonoid present in diets rich in spices, vegetables, herbs, fruits such as acai, medicinal plants, and in certain natural medicines. Even though recent studies point out the importance of flavonoids for health and fighting certain diseases, their presence in current diets is decreasing. Luteolin (5,7-3'5'-tetrahydroxyflavone) is considered a potent antioxidant, anti-inflammatory, and can prevent adipogenic differentiation and lipid accumulation. The preponderance of obesity and metabolic diseases highlights the need for nutritional strategies to prevent fat accumulation. Even though there is no consensus in the literature about the influence of flavonoids in fighting obesity and diabetes mellitus. A search in international databases was performed with approximately 137 citations, 23 of which were used in this article. Thus, the objective of this review is to report, identify and understand the anti-obesity and antidiabetic properties of luteolin.

KEYWORDS: Luteolin; Diseases *in vivo*, *in vitro*.

1. INTRODUÇÃO

O flavonoide luteolina (3', 4', 5,7-tetrahidroxiflavona) do gênero flavona de coloração amarela derivado de 2-fenilbenzo- γ -pirona (AL-MEGRIN et al., 2019). A luteolina e seus derivados de metila, C- e - O -glicosídeos, orientin, um 8- C- glicosídeo, isoorientina

(luteolina-6- C-glucosídeo) presentes na salsa, hortelã-pimenta, aipo, cenoura, espinafre, chá de camomila, pimenta verde, azeite, tomilho, alecrim, orégano, encontrada nas plantas (figura 1) *Ocimum sanctum* (manjerição sagrado), *Phyllostachys nigra* (folhas de bambu), *Passiflora* sp. (flor do maracujá), *Linum*

¹ Faculdade de Educação Física e Fisioterapia/Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brasil. E-mail: ozanildo@bol.com.br: <https://orcid.org/0000-0002-5030-8084>.

²Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas – SES-Manaus, Brasil. E-mail sylvia2correia@gmail.com: <https://orcid.org/0000-0002-4221-9890>.

³Faculdade de Ciências Farmacêuticas Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brasil. E-mail: eslima@ufam.edu.br: <https://orcid.org/0000-0002-9367-2812>

usitatissimum (linho), *Euterpe oleracea* (Açaí) (MONTANÉ *et al.*, 2020; SANGEETHA *et al.*, 2019).

Essa flavona contém um potencial farmacológico com efeitos antioxidantes, anti-adipogênese, antidepressiva, anti-inflamatórias, antialérgicas, antienvhecimento, vasodilatador, cardioprotetor, com ação anticâncer, reduz a esteatose hepática, reprime a resistência à insulina, inibe a biossíntese do colesterol, intensifica a expressão do gene sintase (eNOS), com atuação anti-diabética e possíveis ações protetoras sobre degenerações neurais e com potencial antimicrobiana (XU *et al.*, 2014).

Pesquisas *in vivo* e *in vitro* indicam que flavonoides, da classe dos flavonóis, antocianinas e flavonas, presente na dieta estão incluídas no combate as doenças crônicas não transmissíveis.

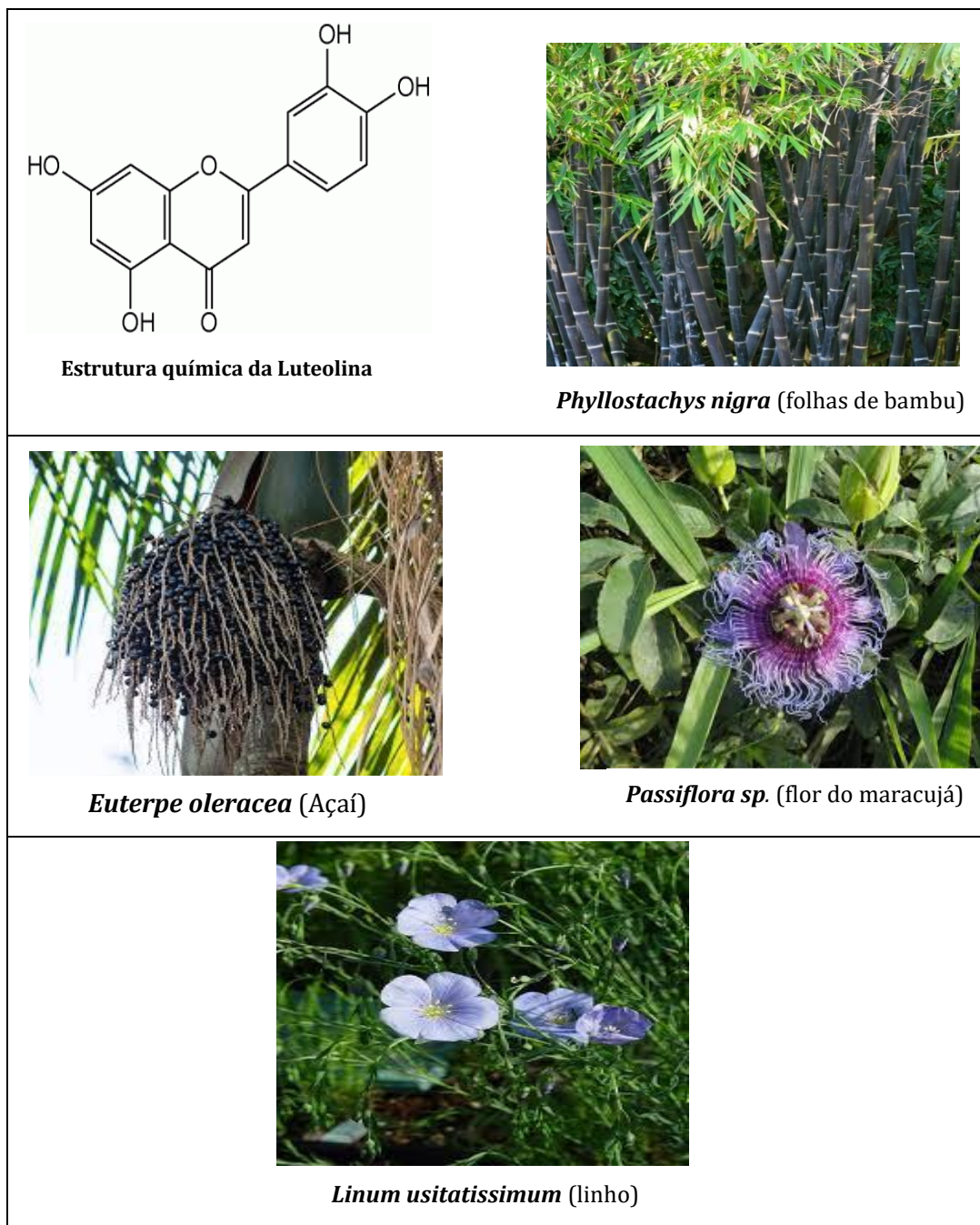
2. METODOLOGIA

Nesta revisão a pesquisa foi feita nos bancos de dados do MEDLINE (PubMed) SciELO, LILACS em janeiro de 2023. Na consulta, foram utilizados os unitermos “luteolin”, “diseases”, “*in vitro* studies”, “*in vivo* studies”, “flavonoid”.

Foram incluídos apenas estudos originais com modelos *in vivo* e *in vitro*, sendo excluído os que não contemplam o tema e não disponíveis na íntegra. Assim, foram realizadas 10 buscas em cada banco de dados totalizando 30 buscas.

Como resultado das pesquisas foi encontrado um total de 137 referências, alguns artigos foram removidos por duplicação. Cinquenta artigos foram então selecionados, entre eles, 26 foram excluídos por serem artigos em idioma que não fossem em inglês. Do total de artigos em condições de serem incluídos, restaram 23 revisados por pares que foram incluídos no assunto desta revisão.

Figura 1. Estrutura química da Luteolina e sua presença em certas plantas medicinais.



3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Algumas das ações biológicas envolvendo o uso de luteolina descreve seu potencial anti-inflamatórias, através de mecanismos antioxidantes agindo no combate

das doenças crônicas não transmissíveis (tabela 1).

Assim, Xu *et al.* (2014) estudaram o papel protetor do tratamento com luteolina (LU) oral em doenças metabólicas como, diabetes tipo 2 e aterosclerose em camundongos machos

C57BL/6 suplementados com uma dieta com baixo teor de gordura (HFD); dieta com alto teor de gordura (HFD) com 0,002 e 0,01% LU por 12 semanas. Os resultados indicaram que o grupo HFD com 0,002 e 0,01% LU reduziu a intolerância e a sensibilidade à glicose.

Liu *et al.* (2014) utilizaram a mesma linhagem de camundongos machos com a ingestão de dietas por 4 semanas, incluindo, dieta de controle (CD), dieta controle + luteolina (CDL), dieta rica em gordura (HFD), dieta rica em gordura + luteolina (HFDL). A dose de luteolina foi de 10 mg / kg oral. Os resultados indicam uma redução significativa das citocinas plasmáticas bem como a melhora no metabolismo da glicose nos camundongos dos grupos dieta controle + luteolina (CDL); dieta rica em gordura + luteolina (HFDL). Além de que, a luteolina recuperou os níveis de adipocitocinas no sangue.

Recentemente Kwon *et al.* (2018) confirmaram que a suplementação de 16 semanas da luteolina juntamente com crisina obtiveram efeito positivo contra dislipidemia em ratos diabéticos por estreptozotocina (STZ). Após 16 semanas houve uma redução nos marcadores séricos glicose, triglicerídeos (TGs), colesterol total, além da ação da crisina e da luteolina atenuando a elevação da pressão arterial diastólica (PAD) sem afetar a hiperglicemia desenvolvida, além disso, ficou demonstrado ação dessa classe de compostos

fenólicos na redução do perfil lipídico, nos níveis sanguíneos de colesterol total e triacilgliceróis, com isso, inibindo a hipercolesterolemia. Em células adiposas primárias de camundongo e adipócitos 3T3-L1, ficou demonstrado que a luteolina aumenta a síntese e a ação da insulina, além de regular a expressão e ativação transcricional de genes alvo PPAR γ , mediador da captação de insulina em certos tecidos. A luteolina também interferiu positivamente nas vias metabólicas da resistência à insulina e em certos sintomas do DM2 ao inibir os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, como MCP-1 da proteína pró-inflamatória resistina (SEINO *et al.*, 2011).

Além disso, Kawser Hossain *et al.* (2016) descrevem que a luteolina ampliou a liberação de insulina em células β pancreáticas avariada por ácido úrico, eliminando a diminuição do fator de transcrição ativador do gene da insulina (MaFA), especificamente pelas vias de sinalização de NF- κ B e óxido nítrico sintase-óxido nítrico (iNOS-NO).

Outra flavona a apigenina semelhante a luteolina pesquisada em animais diabéticos induzidos por STZ, após sua administração intraperitoneal teve um potente efeito antihiperglicêmico, inibindo a ativação dirigida por TNF- α , IL-1 β e de NF- κ B em hepatócitos HepG2, o flavonoide potencializou a fosforilação de AMPK (RAUTER *et al.*, 2010).

Quando ao potencial específico hipoglicemiante a luteolina atua no pâncreas pela ativação da via do Nrf2 (ZHANG et al., 2017).

Em estudos *in vivo* e *in vitro* com diabetes experimentais a luteolina, supostamente, ativa a via da eNOS e aumenta a atividade da SOD, exibindo um efeito pró-oxidante o que levou os autores a afirmarem que esta ação pró-oxidante estaria relacionada com aumento da sensibilidade à insulina mediada pela influência da Akt2, estimulando a translocação do GLUT4 para a superfície da célula, com isso, regulando a captação de insulina (LUO et al., 2017).

A nefropatia diabética é uma das desordens mais sérias do diabetes levando a insuficiência renal em estágio terminal.

Wang et al. (2011) estudaram os efeitos protetores da luteolina na nefropatia diabética induzido por STZ em quarenta ratos machos Sprague-Dawley. Após a confirmação do diabetes, a alimentação com luteolina foi iniciada na dose de 200 mg / kg dissolvida em água destilada por sonda intragástrica por 8 semanas. Os resultados após 8 semanas de tratamento com luteolina mostrou uma queda significativa do nível de glicose no sangue, creatinina sérica, ureia, os lipídios séricos como TC, TG e LDL, o HDL aumentou, a atividade de SOD diminuiu significativamente e o nível de MDA aumentou significativamente no rim de ratos diabéticos induzidos por STZ quando

comparados aos ratos controle. Os resultados demonstraram que o tratamento com luteolina evitou o desenvolvimento de nefropatia diabética.

Além disso, os autores observaram que os ratos alimentados com luteolina tiveram menos lesão renal. Isso poderia ser explicado pelo aumento da depuração de ureia e creatinina sanguínea pelo rim com a diminuição da degradação de proteínas.

Animais com obesidade modificam a reatividade vascular (vasoconstrição) levando a inflamação e o estresse oxidativo, ocasionando a disfunção endotelial.

Gentile et al. (2018) examinaram os efeitos da luteolina na disfunção endotelial em camundongos obesos induzida por dieta. Foram utilizados camundongos alimentados com dieta HFD tratado com luteolina (10 mg / Kg / dia) por gavagem uma vez ao dia por 8 semanas.

Após 8 semanas a luteolina normalizou a disponibilidade de NO endotelial vascular, restaurou a relação meio-lúmen, reduziu os níveis de ROS e TNF- α e aumentou a expressão de eNOS, SOD1 e microRNA-214-3p. Os autores concluíram que a luteolina previne modificações metabólicas sistêmicas e disfunções vasculares relacionadas à obesidade, hipoteticamente através de mecanismos antioxidantes e anti-inflamatórios.

Outro problema observado na obesidade são distúrbios ocasionados na função ovariana como a síndrome do ovário policístico, a qual

pode estar relacionada as mudanças na função ovariana ou à hipersensibilidade no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Baek *et al.* (2019) utilizaram camundongos C57BL/6 ovariectomizados com nove semanas de idade alimentados com três tipos de dieta: uma dieta de baixo teor de gordura; dieta rica em gordura (HFD); ou HFD suplementado com 0,005% de luteolina (HFD + LU) por 16 semanas. Após o tratamento os resultados não indicaram nenhuma diferença no peso corporal ou massa gorda entre os camundongos alimentados com HFD + LU e aqueles alimentados com HFD. No entanto, a suplementação de luteolina inibiu significativamente a expressão de mRNA de marcadores inflamatórios M1, MCP-1, CD11c, TNF- α , IL-6, além de maior expressão do marcador M2 MGL1.

Após esses resultados os autores realizaram um tratamento *in vitro* com luteolina, com ou sem a presença de estrogênio. Neste caso, a luteolina inibiu a polarização induzida por lipopolissacarídeo de células RAW 264.7 em direção ao fenótipo M1. Os autores concluíram que esses resultados têm implicação clínica na implementação de intervenção dietética com luteolina para prevenção da síndrome metabólica associada à pós-menopausa e a obesidade.

Indivíduos obesos além do risco desenvolver obesidade, podem acumular lipídeos no sangue levando ao aumento da

lipoproteína de baixa densidade (LDL), triacilgliceróis elevados (TAG), diminuição do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (HDL-C), por consequência, o aumento das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), assim como a elevação da síntese de triglicerídeos, elevando o risco de maior probabilidade para desenvolver dislipidemia.

Shon *et al.* (2020) utilizaram o extrato da flor de crisântemo (*Chrysanthemum morifolium* Ramat) / ECMR, juntamente com a luteolina para combater a dislipidemia ocasionada pela obesidade. Após o tratamento os autores observaram que os níveis lipídios voltaram ao normal após a administração de ECMR ou LU. Além disso, as alterações nos níveis de expressão de mRNA hepático envolvidos na via de Kennedy e na biossíntese de esfingolipídios também foram suprimidas pelo tratamento com ECMR ou LU. Assim, as conclusões indicaram os efeitos benéficos do ECMR e LU na obesidade e dislipidemia.

Especula-se que a ação inibidora dos flavonoides está em reduzir a síntese dos eicoisanóides, precavendo a agregação plaquetária além de preservar oxidação da LDL.

Experimentos utilizando a quercetina apresentam efeitos na redução nos níveis sanguíneos de colesterol total e triacilgliceróis. A hipótese seria pelo aumento da atividade da enzima lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT) (CHAVEZ-SANTOSCOY *et al.*, 2019).

Outra enzima importante para amenização ou proliferação dos efeitos da hipercolesterolêmica e a fosfodiesterase enzima que hidrolisa o AMPc (adenosina monofosfato cíclico) convertendo-o em AMP.

Desta forma a aplicação dos flavonoides apigenina, buteína, luteína, escutelareína,

floretina e genisteína atuam significativamente na inibição sobre a enzima fosfodiesterase, da mesma forma que o 3-isobutil-2-metilxantina, um ativo inibidor dessa enzima (RAUF et al., 2015; SAWAMOTO et al., 2019).

TABELA 1. AÇÃO DA LUTEOLINA EM CERTAS DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

Composto ativo	Tipo de experimento	Dosagem	Tempo de Uso	Efeitos alcançados	Ref.
Luteolina	In vitro	Doses de 0.1 - 20 μ M	24 h	\uparrow PPAR- γ , \uparrow sensibilidade a insulina	Domitrović et al., 2019
Luteolina	In vivo	Doses de 10, 25 e 50 mg/kg de peso corporal.	2 semanas	Os resultados indicam os efeitos terapêuticos da luteolina em CCl ₄ contra a fibrose hepática com forte aumento da capacidade regenerativa do fígado	Liu et al., 2017
Luteolina	In vitro	Dose 100 mg / kg de peso corporal	7 dias	As pomadas de luteolina melhoraram o processo de cicatrização de feridas no tecido e na pele de ratos diabéticos e não diabéticos. Os melhores resultados (97,6%, 96,1%, respectivamente) foram indicados com a concentração de 0,5% (p / p) por 14 dias.	Kuo et al., 2011
Combinações de 50 μ M luteolina, 1 μ M fumitremorgin, 10 μ M A771726 e 1 μ M mitoxantrone	In vivo	Dose 45 μ M a 35 μ M	24 h a 48h	A luteolina inibidor o efeito crescimento em ambas estas linhas celulares, de forma concentrada e dependente do tempo, na ausência de qualquer droga anticancerígena	Özay et al., 2018
Luteolina, quercetina e a quercetina glucosídeo rutina	In vivo	Capsula (100mg), quercetina capsula (70mg) e a quercetina glucosídeo rutina capsula (30mg)	26 semanas	Os níveis séricos médios de IL-6 e TNF \downarrow significativamente ($P = 0,036$ e $P = 0,015$, respectivamente) no final do período de tratamento (26 semanas) em comparação com os níveis no início em crianças com transtornos do espectro do autismo	Tsilioni et al., 2015

Luteolina	In vivo	Dose 20 mg / kg	15 dias	↓ os depósitos de beta-amilóide (Aβ), ocasionado pelo traumatismo cranioencefálico reduzindo a neuroinflamação fator de risco para a doença de Alzheimer.	Sawmiller et al., 2014
-----------	---------	--------------------	---------	---	------------------------

PPAR-γ: Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama; 2- IL-6: interleucina 6; 3- (Aβ): beta-amilóide; ↑: aumento; ↓: redução.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dietas balanceadas contêm vários compostos bioativos entre eles, os flavonoides com potencial antiobesidade. A luteolina é um flavonoide da classe das flavonas e está presente em plantas, ervas, frutas, hortaliças, especiarias e em alguns vegetais. Dados farmacológicos indicam entre outras funções da luteolina seu efeito antioxidante e anti-inflamatórias. Nesta revisão ficou evidenciado a proposta da ação da luteolina contra as doenças crônicas não transmissíveis.

Portanto, a luteolina pode ser um indicativo de uma nova conduta terapêutica com efeitos benéficos, o que poderia ser esclarecido por ensaios clínicos com objetivo de determinar sua eficácia e doses seguras.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL-MEGRIN, Wafa A. et al. Antagonistic efficacy of luteolin against lead acetate exposure-associated with hepatotoxicity is mediated via antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic activities. *Antioxidants*, 9(1) 2019, 10.

BAEK, Yunjung et al. Luteolin reduces adipose tissue macrophage inflammation and insulin resistance in postmenopausal obese mice. *The*

Journal of nutritional biochemistry, v. 71, p. 72-81, 2019.

CHAVEZ-SANTOSCOY, Rocio A. et al. Flavonoids and saponins extracted from black bean (*Phaseolus vulgaris* L.) seed coats modulate lipid metabolism and biliary cholesterol secretion in C57BL/6 mice. *British journal of nutrition*, v. 112, n. 6, p. 886-899, 2014.

DOMITROVIĆ, Robert et al. Liver fibrosis in mice induced by carbon tetrachloride and its reversion by luteolin. *Toxicology and applied pharmacology*, v. 241, n. 3, p. 311-321, 2019.

GENTILE, Daniela et al. Luteolin prevents cardiometabolic alterations and vascular dysfunction in mice with HFD-induced obesity. *Frontiers in Pharmacology*, v. 9, p. 1094, 2018

KAWSER HOSSAIN, Mohammed et al. Molecular mechanisms of the anti-obesity and anti-diabetic properties of flavonoids. *International journal of molecular sciences*, v. 17, n. 4, p. 569, 2016.

KUO, Min-Yung et al. Luteolin attenuates the pulmonary inflammatory response involves abilities of antioxidation and inhibition of MAPK and NFκB pathways in mice with endotoxin-induced acute lung injury. *Food and Chemical Toxicology*, v. 49, n. 10, p. 2660-2666, 2011.

KWON, E.Y.; KIM, S.Y.; CHOI, M.S. Luteolin-enriched artichoke leaf extract alleviates the metabolic syndrome in mice with high-fat diet-induced obesity. *Nutrients*, v. 10, n. 8, p. 979, 2018.

LIU, Yan et al. Protective effect of luteolin against renal ischemia/reperfusion injury via modulation of pro-inflammatory cytokines, oxidative stress and apoptosis for possible benefit in kidney transplant. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 23, p. 5720, 2017.

LIU, Yi et al. Luteolin protects against high fat diet-induced cognitive deficits in obesity mice. **Behavioural brain research**, v. 267, p. 178-188, 2014.

LUO, Y.; SHANG, P.; LI, D. Luteolin: a flavonoid that has multiple cardio-protective effects and its molecular mechanisms. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 295438, 2017.

MONTANÉ, Xavier et al. Current perspectives of the applications of polyphenols and flavonoids in cancer therapy. **Molecules**, v. 25, n. 15, p. 3342, 2020.

ÖZAY, Yusuf et al. Evaluation of the wound healing properties of luteolin ointments on excision and incision wound models in diabetic and non-diabetic rats. **Records of Natural Products**, v. 12, n. 4, 2018.

RAUF, Abdur et al. Phosphodiesterase-1 inhibitory activity of two flavonoids isolated from *Pistacia integerrima* JL Stewart galls. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, 2015.

RAUTER, Amélia P. et al. Antihyperglycaemic and protective effects of flavonoids on streptozotocin-induced diabetic rats. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. S2, p. S133-S138, 2010.

SANGEETHA, R. Luteolin in the management of type 2 diabetes mellitus. **Current Research in Nutrition and Food Science Journal**, v. 7, n. 2, p. 393-398, 2019.

SAWAMOTO, Atsushi et al. Citrus flavonoid 3, 5, 6, 7, 8, 3', 4'-heptamethoxyflavone induces BDNF via cAMP/ERK/CREB signaling and reduces phosphodiesterase activity in C6 cells. **Pharmacological Reports**, v. 71, n. 4, p. 653-658, 2019.

SAWMILLER, Darrell et al. Luteolin reduces Alzheimer's disease pathologies induced by traumatic brain injury. **International journal of molecular sciences**, v. 15, n. 1, p. 895-904, 2014.

SEINO, Susumu et al. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. **The Journal of clinical investigation**, v. 121, n. 6, p. 2118-2125, 2011.

SHON, Jong Cheol et al. Plasma lipidomics reveals insights into anti-obesity effect of chrysanthemum morifolium ramat leaves and its constituent luteolin in high-fat diet-induced dyslipidemic mice. **Nutrients**, v. 12, n. 10, p. 2973, 2020.

TSILIONI, I. et al. Children with autism spectrum disorders, who improved with a luteolin-containing dietary formulation, show reduced serum levels of TNF and IL-6. **Translational psychiatry**, v. 5, n. 9, p. e647-e647, 2015. WANG, GG. Et al. Protective effects of luteolin on diabetic nephropathy in STZ-induced diabetic rats. *Evidence-Based Complementary Alternative Medicine*, 2011.

XU, Na et al. Low-dose diet supplement of a natural flavonoid, luteolin, ameliorates diet-induced obesity and insulin resistance in mice. **Molecular nutrition & food research**, v. 58, n. 6, p. 1258-1268, 2014.

ZHANG, Y. et al. Luteolin protect against diabetic cardiomyopathy in rat model via regulating the AKT. **GSK-3 α signalling pathway**, 2017.