

VITAMINAS DO COMPLEXO B E SUA AÇÃO ANTI-EDEMA E ANTI-INFLAMATÓRIA

Evanice Menezes Marçal Vieira* – Celso Martinelli**

RESUMO

O termo vitamina é assim aplicado, genericamente, a um grupo de substâncias orgânicas que participam em quantidades muito pequenas das funções celulares e que alguns organismos são capazes de sintetizar, devendo obtê-las de fontes externas (LEHNINGER, 1976). São considerados reguladores metabólicos de natureza orgânica, sendo que o seu papel fisiológico nos animais consiste em regular primordialmente os processos nutritivos e também outras funções, atuando como enzimas. Trata-se de um levantamento bibliográfico amplo a respeito das vitaminas do complexo B de uma forma geral, e também a sua ação anti-edema e anti-inflamatória nas feridas, quando administrada localmente. Todavia, não foram encontrados muitos trabalhos na literatura sobre o referido assunto, sendo que o aspecto anti-edema e anti inflamatório das vitaminas do complexo B é proposto em trabalhos experimentais por MARTINELLI & DURIGHETO, 1982, no qual eles afirmaram que estas vitaminas impedem a exacerbação do processo inflamatório. Portanto, torna-se evidente a necessidade do desenvolvimento de pesquisa sobre "Vitaminas do Complexo B e sua Ação Anti-Edema e Anti-Inflamatória", considerando as poucas informações específicas sobre o assunto, para que no futuro este complexo vitamínico de uso local venha substituir os anti-inflamatórios convencionais, principalmente quando se trata de uma inflamação decorrente de uma agressão ocasionada por instrumentos cortantes.

Muitos são os trabalhos na literatura que versam sobre os importantes aspectos biológicos e bioquímicos das vitaminas do complexo B, deixando claro o papel desses oligo-elementos na manutenção e conservação da vida animal. Entretanto, o seu aspecto anti-edema e anti-inflamatório somente é citado em trabalho experimental por MARTINELLI & DURIGHETTO (1982), que demonstraram, através da técnica de azul de Evans injetado na veia peniana de rato, a importância dessas vitaminas na fase inicial de uns dos principais mecanismos de defesa do organismo, que é a inflamação. Estes autores, contudo, não sugerem o mecanismo pelo qual agem as vitaminas, impedindo início desse evento biológico.

Sabe-se que a inflamação tem início quando um agente etiológico, físico, químico ou biológico agride o mecanismo.

Esta agressão lesa a membrana celular ao mesmo tempo que ativa a fosfolipase

* Prof. da disciplina de Patologia - UNIC - Cuiabá/MT.

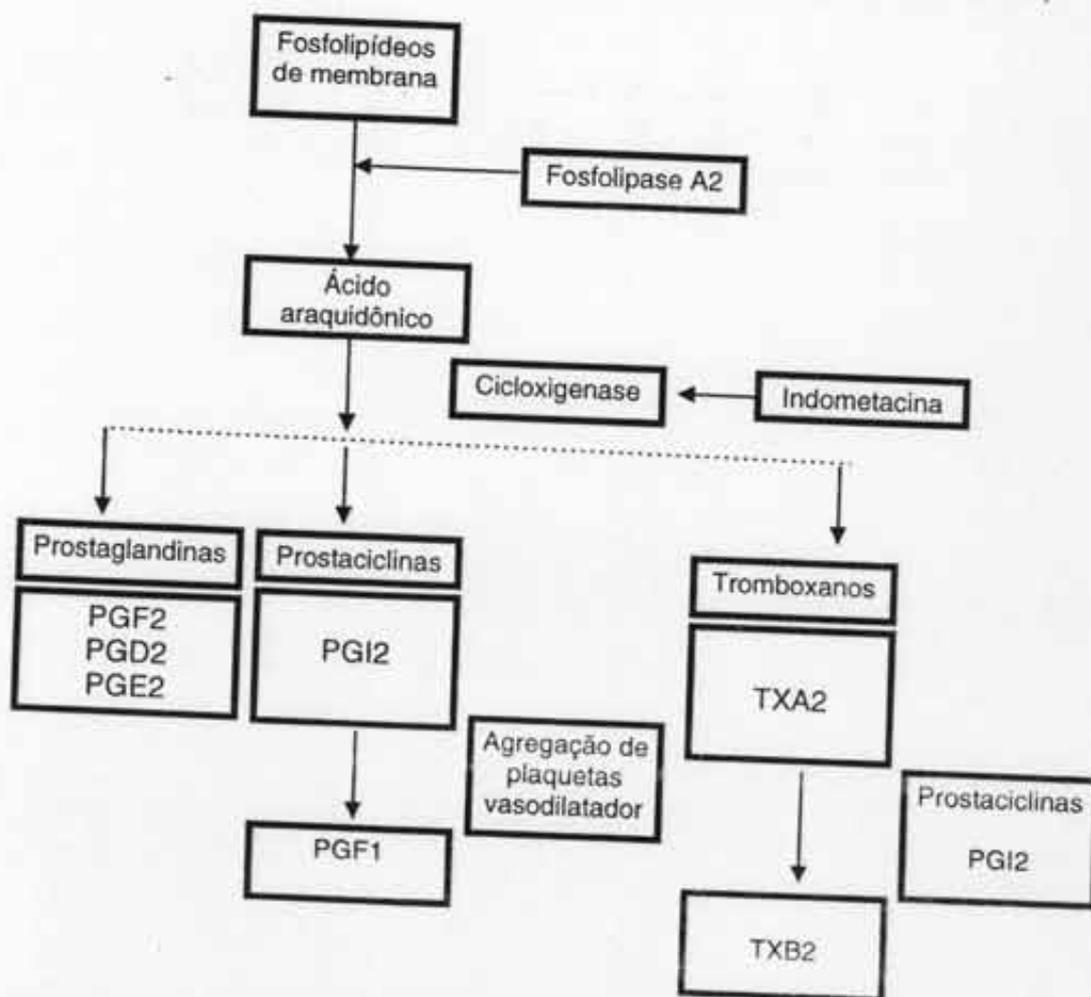
** Prof. Dr. da disciplina de Patologia - Faculdade de Odontologia - Lins/SP e professora da disciplina de Patologia - UNIC - MT

A2. Ao agir sobre fosfolípidos da membrana celular, dá origem ao ácido araquidônico que oxidado compõe um conjunto de mediadores que modulam a resposta inflamatória e a imunológica da inflamação (MONTENEGRO & FRANCO, 1992).

O ácido araquidônico (AA) é um ácido graxo polinsaturado de 20 carbonos (ácido 5,8,11,14 - eicosatetraenóico) que se origina diretamente de fontes alimentares ou da conversão a partir do ácido graxo essencial (ácido linoléico) ROBBINS, 1991).

A oxidação do ácido araquidônico pode ser realizada por duas vias enzimáticas: da cicloxigenase e da lipooxigenase (MONTENEGRO & FRANCO, 1992).

Uma cicloxigenase de ácido graxo transforma o ácido araquidônico rapidamente em endoperoxídeo de prostaglandina (PGG₂), que, por sua vez, é transformado enzimaticamente em PGH₂. Na transformação do PGG₂ em PGH₂, é gerado um radical livre de oxigênio. A PGH₂ é então transformada, enzimaticamente, em três produtos: (1) tromboxane A₂ (TXA₂), um potente agregante plaquetário e vasoconstritor sanguíneo, de vida curta e que é encontrado nas plaquetas e outras nas células; (2) prostaciclina (PGI₂), um potente inibidor da agregação plaquetária e vasodilatador encontrado predominantemente na parede dos vasos; (3) em muitos locais, as prostaglandinas mais estáveis, PGE₂, PGF₂ e PGD₂, possuem uma variedade de ações sobre o tônus e a permeabilidade vascular (ROBBINS, 1992).



PGE₂ - Também modula função e expressão de antígenos da classe II em macrófagos

A prostaglandina, uma vez formada, age como elemento responsável pela vasodilatação e determina o aumento de permeabilidade capilar. Não teriam as vitaminas também ação sobre as células endoteliais, diminuindo assim a permeabilidade vascular, justificando destarte o seu efeito anti-inflamatório e/ou anti-edema? Se a fosfodiesterase inibida pelo excesso de fosfato aumenta assim a função específica de cada célula, é possível que as vitaminas do complexo B também tenham efeito sob algumas enzimas, impedindo assim a maior saída de líquido do interior dos vasos para o meio intercelular.

Como seria a ação das vitaminas no processo do metabolismo das células endoteliais? Poderiam as vitaminas atuarem sobre o sistema adenilciclase, diminuindo assim a permeabilidade da membrana e impedindo a saída em excesso de líquido intravascular? Sabe-se que o fosfato de piridoxal é requerido para muitas reações catalisadas enzimaticamente no metabolismo dos aminoácidos e catabolismo do glicogênio (FASELLA, 1965; BLACK et. al., 1977). Porém, para que este metabolismo ocorra, há necessidade da participação do AMPc (3'5' monofosfato de adenosina cíclico) que atua incrementando o processo metabólico ativo (LOPES & QUIJANO, 1973). A fonte de AMPc seria ATP (Trifosfato de Adenosina) que é a fonte energética requerida para o aumento das atividades metabólicas e de síntese das células dos tecidos em reparação.

A reação é catalisada por um complexo enzimático como um dos componentes das membranas celular, sendo que no aumento de vitamina B6, o fosfato de piridoxal provou agir como um inibidor da fosfodiesterase (enzima que inativa o AMPc) e não como ativador da adenilciclase. "Mutatis Mutanti", as vitaminas do complexo B não poderiam inibir algumas enzimas das células endoteliais que de alguma forma, contribuirá também para aumentar a permeabilidade vascular?

Ainda existe uma outra via que determina a vasodilatação e aumento de permeabilidade. Esta via se dá através da liberação de histamina no organismo, como resposta à agressão. A histamina é liberada quando o agente flogógeno atinge a célula. Sua membrana é a primeira a ser agredida, posteriormente o citoplasma é envolvido e culmina com a destruição de seus lisossomos. Isto ocorrendo, as enzimas fosfatases, glicosidades e sulfatases contidas até então em suas vesículas serão liberadas e irão digerir e/ou hidrolisar, principalmente as proteínas citoplasmáticas e ativar o sistema de complemento.

O sistema de complemento tem a capacidade de iniciar o processo inflamatório, por mecanismo de aumento da permeabilidade vascular e quimiotaxia de neutrófilos e leucócitos (MONTENEGRO & FRANCO, 1992). Compõe-se de 20 proteínas que são encontradas em maior concentração no plasma. Esse sistema funciona no sistema imunológico, mediando uma série de reações biológicas, todas elas servindo para a defesa contra agentes microbianos. Essas reações biológicas incluem o aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia, opsonização antes da fagocitose e lise dos organismos alvos.

O sistema complemento é composto de seqüência ativadora e efetora. A ativação ocorre rápida e eficientemente através da via clássica, iniciada pelo complexo antígeno-anticorpo ou, mais lentamente, através da via alternativa iniciada por uma variedade de estímulos, em grande parte não imunológicos. A via clássica é iniciada pela fixação de um complexo antígeno-anticorpo com a subunidade C1, que auto-ativa e cliva C4 e C2; os fragmentos resultantes da clivagem formam um complexo C4b2a, também chamado de convertase C3. A convertase C3 é uma enzima importante, pois quebra o C3 em dois frag-

mentos críticos: C3a e C3b. O C3a liberando C5a; o C5b combina-se com C6 e C7 formando o complexo C5b67. O continuar da coligação do C5b67 com C8 e C9 produz o C5b67-9, o complexo de ataque à membrana. Os componentes de C3a e C5a que aumentam a permeabilidade são chamados anafilatoxinas. Eles agem principalmente pela liberação de histamina nos mastócitos e das plaquetas. O C5a também ativa a lipoxigenase do metabolismo do ácido aracdômico dos neutrófilos e macrófagos, levando a formação de outros mediadores da maior permeabilidade e quimiotaxia a partir dessas células. Assim, o C5a, *in vivo*, é um agente inflamatório poderoso. O C5b-9, o complexo de ataque à membrana, é o componente lítico final do complemento e está envolvido na lesão das células parenquimatosas. O complexo insere-se nas camadas duplas lipídicas e forma canais através da membrana que aumenta a permeabilidade para que a célula entre em lise (ROBBINS, 1991).

Acredita-se que a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular que ocorre na fase imediata do processo inflamatório são mediados pela histamina e serotonina (MONTENEGRO & FRANCO, 1992).

A liberação de histamina pelos mastócitos pode dar-se pela extrusão dos grânulos, em conseqüência da ruptura da membrana que, devidamente estimulados, enviam o sinal para o deslocamento dos grânulos à superfície celular e para as modificações da permeabilidade que permitem a entrada de cátions e a saída de amina (MARTINELLI, 1989).

A histamina exerce sua função interagindo com receptores, que podem ser de três tipos: H1, H2 e H3. A interação com receptores do tipo H1 desencadeia aumento de permeabilidade vascular ao nível de vênulas pós-capilares. Além disso, o receptor H1 está envolvido com contração de músculo liso em brônquios, intestino e útero, produção de prostaglandinas por tecido pulmonar, aumento da quimiotaxia de leucócitos etc. A estimulação concomitante de receptores H1 e H2 promove a vasodilatação máxima (MONTENEGRO & FRANCO, 1992).

Se, realmente, as vitaminas do complexo B têm efeito anti-edema como demonstraram MARTINELLI & DURIGHETTO (1982), seu mecanismo de ação deve envolver alguns dos passos descritos, impedindo que eles venham agir no sentido de diminuir o líquido extravasado do interior do vaso.

Dada a falta de informação na literatura, é permissível especularmos sobre estes mecanismos, tomando, como base, a cortisona que é um anti-inflamatório esteróide.

O cortisol possui os seguintes efeitos na prevenção da inflamação: 1 - Um dos efeitos anti-inflamatórios mais importantes do cortisol é a sua capacidade de causar estabilização das membranas lisossômicas. Isto é, o cortisol dificulta a ruptura das membranas dos lisossomos intracelulares.

Por conseguinte, a maior parte das enzimas proteolíticas, que são principalmente armazenadas nos lisossomos e, habitualmente, liberadas pelas células lesadas para causar inflamação, só é liberada em quantidades muito reduzidas. 2 - O cortisol diminui a permeabilidade dos capilares, provavelmente como efeito secundário da liberação reduzida das enzimas proteolíticas. Este efeito impede a perda de plasma para os tecidos. 3 - O cortisol diminui a imigração dos leucócitos para a área inflamada, bem como a fagocitose das células lesadas. Estes efeitos resultam provavelmente da diminuição da liberação das enzimas lisossômicas e de outras substâncias das células lesadas, devido à capacidade do cortisol de estabilizar as membranas celulares e lisossômicas. 4 - O cortisol suprime o sistema imune,

determinando acentuada redução da reprodução dos linfócitos. Os linfócitos T são especialmente suprimidos. Por sua vez, as quantidades reduzidas de células T e de anticorpos na área inflamada diminuem as reações teciduais que, de outro modo, promoveriam ainda mais o processo anti-inflamatório. 5 - O cortisol baixa a febre, principalmente pelo fato de reduzir a liberação de interleucina-1 dos leucócitos, que é um dos principais estimulantes do sistema de controle hipotalâmico da temperatura. A diminuição da temperatura reduz, por sua vez, o grau de vasodilatação. Mesmo que a inflamação já esteja bem estabelecida, a administração do cortisol pode reduzir o processo inflamatório no decorrer de poucas horas a vários dias. O efeito imediato observado é o bloqueio da maioria dos fatores que promovem a inflamação.

A seguir, a velocidade da cicatrização também aumenta. Isso resulta provavelmente dos mesmos fatores, ainda não definidos, que permitem ao organismo resistir a numerosos outros tipos de estresse físico, quando ocorre secreção de grandes quantidades de cortisol: talvez seja decorrente da mobilização de aminoácidos e de sua utilização na reparação dos tecidos lesados; talvez resulte da disponibilidade de quantidade aumentada de glicose e de ácidos gasosos para energia celular; ou talvez dependa de algum efeito do cortisol no sentido de inativar ou remover os produtos inflamatórios (GUYTON, 1991). Seriam as vitaminas do complexo B importantes na síntese da macrocortina? Ou seu efeito anti-inflamatório ligado a sua ação anti-estresse?

Tais questionamentos refletem a necessidade da continuidade de pesquisa, buscando esclarecer este enigma e trazer para os profissionais da saúde informações valiosas no sentido de substituir os anti-inflamatórios modernos constantes no arsenal farmacêutico que na maioria são muito agressivo ao organismo, combatido por uma agressão.

ABSTRACT

The term vitamin is applied generically to a group of organic substances that participate in a very small amount of the normal functions of the cells and that some organisms are able to synthesize, obtaining them from external sources (LEHNIGER, 1976). Metabolic regulators from organic nature are considered, and its physiologic role in the animals consists in regulate primarilly the nutritious processes and other functions, acting as enzymes. It is a wide bibliographical study related to the Complex B vitamins in a general aspect and also its anti-edema and anti-inflammatory action in the wounds, when administered locally. However, there were not found many studies referring to the subject, and the anti-edema and anti-inflammatory aspects of the Complex B vitamins are proposed in experimental works by MARTINELLI & DURIGHETO, 1982, in which they affirm that these vitamins impede the exacerbation of the inflammatory process. Therefore, the need of a research development in "Complex B Vitamins and its Anti-edema and Anti-inflammatory Action" is evident, considering the little specific information on the subject, so that, in the future, this vitaminic complex of local use comes to substitute the conventional anti-inflammatory used mowadays, specially when the inflammation is due to a physical aggression caused by sharp devices.

BIBLIOGRAFIA

- 1- FASELLA, P. Pyridoxal phosphate. *Annual Rev. Biochem.*, v. 36, 1965, p. 185-203.
- 2- GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. Rio de Janeiro: Interamericana, 1991
- 3- LOPES - QUIJANO, C. Et. AMPc em la secretion de insulin. In: FERNANDEZ, A. C. et al. **Endocrinologia metabolismo del presente**. v. 1: 3'5' AMPc Mecanismo de accion de las hormonas condicionadoras de diferentes síndromes clínicas. Madri: Paz Montalvo, 1973.
- 4- MARTINELLI, C. **Fundamentos da inflamação**. Araçatuba: s.ed., 1989.
- 5- MARTINELLI, C. y DURIGHETTO. **Vitaminas do complexo B e sua ação anti-edema e anti-inflamatória**. 1982.
- 6- MONTENEGRO, M. R. y FRANCO, M. **Patologia: processos gerais**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 1992.
- 7- ROBBINS, S. L. **Patologia estrutural e funcional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.