

Avaliação dos possíveis efeitos neuroprotetores da curcumina sobre o modelo de isquemia e estresse oxidativo em ratos**Evaluation of the possible neuroprotective effects of curcumina on the model of ischemia and oxidative stress in rats**

DOI:10.34117/bjdv6n9-275

Recebimento dos originais: 01/09/2020

Aceitação para publicação: 14/09/2020

Larissa de Lima Faustino

Graduanda em Química Licenciatura

Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO

Rua Alameda Élio Antonio Dalla Vecchia, 838 - Vila Carli, Guarapuava – PR, Brasil

E-mail: larissal Faustino@gmail.com

Juliana Sartori Bonini

Pós-Doutorado em Medicina - PUCRS

Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO

Rua Alameda Élio Antonio Dalla Vecchia, 838 - Vila Carli, Guarapuava – PR, Brasil

E-mail: juliana.bonini@gmail.com

Bárbara Luisa Fermino

Mestre em Ciências Farmacêuticas

Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO

Rua Coronel Saldanha, 3408, Santa Cruz, Guarapuava – PR, Brasil

E-mail: barbaralfermino@hotmail.com

Maria Vaitsa Loch Haskel

Mestranda em Fisiologia

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Rua Sarmento Leite, 500. Bairro Farroupilha, Porto Alegre – RS, Brasil

E-mail: vaitсахaskel@hotmail.com

Weber Cláudio Francisco Nunes da Silva

Doutorado em Medicina - UFRGS

Universidade Estadual do Centro-Oeste – UNICENTRO

Rua Alameda Élio Antonio Dalla Vecchia, 838 - Vila Carli, Guarapuava – PR, Brasil

E-mail: wwwclaudion@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: Dentre as sequelas decorrentes do Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVE isquêmico) destacam-se as alterações funcionais, prejuízo cognitivo e perda de memória. Assim sendo, faz-se necessário o conhecimento e identificação de potenciais agentes terapêuticos, como a curcumina, para evitar ou diminuir as alterações causadas pelo AVE. **OBJETIVO:** Investigar o potencial neuroprotetor da curcumina na prevenção e tratamento do estresse oxidativo decorrente da isquemia-reperfusão cerebral transitória (AVE isquêmico) em ratos. **METODOLOGIA:** Realizou-se a cirurgia de isquemia-reperfusão cerebral em ratos Wistar, divididos em quatro grupos (SHAM, AVE, AVE+Cur10, AVE+Cur50), a qual permite a oclusão e a restauração do fluxo

sanguíneo nas artérias carótidas. Os animais foram eutanasiados e seus encéfalos foram retirados para a análise da peroxidação lipídica (TBARs). **RESULTADOS:** O tratamento com curcumina nas doses de 10 e 50 mg/kg reduziu significativamente a peroxidação lipídica em ratos ($p < 0,05$), submetido a cirurgia de isquemia de reperfusão, comparados com os grupos SHAM e AVE. **CONCLUSÃO:** Há necessidade de que novas formas farmacêuticas sejam desenvolvidas com intuito de que a curcumina possa efetivamente exercer ação neuroprotetoras em pacientes com AVE.

Palavras-chave: Estresse oxidativo, curcumina, isquemia, neuroproteção.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Among the sequels resulting from the Ischemic Stroke (Ischemic Stroke), functional changes, cognitive impairment and memory loss stand out. Therefore, it is necessary to know and identify potential therapeutic agents, such as curcumin, to prevent or reduce the changes caused by the stroke. **OBJECTIVE:** To investigate the neuroprotective potential of curcumin in the prevention and treatment of oxidative stress resulting from transient cerebral ischemia-reperfusion (ischemic stroke) in rats. **METHODOLOGY:** Cerebral ischemia-reperfusion surgery was performed on Wistar rats, divided into four groups (SHAM, AVE, AVE + Cur10, AVE + Cur50), which allows occlusion and restoration of blood flow in the carotid arteries. The animals were euthanized and their brains were removed for the analysis of lipid peroxidation (TBARs). **RESULTS:** Treatment with curcumin at doses of 10 and 50 mg / kg significantly reduced lipid peroxidation in rats ($p < 0.05$), submitted to reperfusion ischemia surgery, compared with the SHAM and AVE groups. **CONCLUSION:** There is a need for new pharmaceutical forms to be developed in order that curcumin can effectively exert neuroprotective action in patients with stroke.

Keywords: Oxidative stress, curcumin, ischemia, neuroprotection.

1 INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é uma doença grave e muito frequente, considerado como a principal causa de óbitos no nosso país. O encéfalo depende constante de oxigênio e glicose, pois não tem capacidade de armazenar estas substâncias. Cerca de 60% - 70% dos AVE é isquêmico (NOVIS, R; NOVIS, S.; 2013; GUO et al., 2012).

Qualquer alteração neurológica que apareça de maneira súbita pode ser consequência de um AVE. Os achados mais comuns são: fraqueza de membros, dificuldade para caminhar, alterações na fala, alterações visuais, formigamentos pelo corpo, tonteados ou vertigens, prejuízo cognitivo e perda de memória; não existindo tratamentos neuroprotetores clinicamente aprovados e efetivos até o presente momento para evitar ou diminuir as alterações causadas por essa patologia, pelos danos oxidativos e pelo desequilíbrio entre os radicais livres.

Esses danos oxidativos são causados devido ao estresse oxidativo que pode ser definido como o desequilíbrio entre os níveis de compostos antioxidantes no organismo, que favorecem uma produção excessiva de radicais livres. Esses radicais são átomos ou moléculas altamente reativas que possuem um elétron desemparelhado em sua última camada eletrônica. Para manterem-se estáveis, esses radicais fazem ligação com biomoléculas do organismo, conduzindo-as à oxidação,

e uma consequente perda de função biológica e/ou desequilíbrio homeostático (BARREIROS et al, 2006).

Para descrever os radicais livres e espécies reativas de oxigênio, muitos termos são utilizados. O termo Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) inclui todas as moléculas quimicamente reativas de oxigênio, que irá abranger os radicais livres como o radical hidroxila (HO) e o ânion superóxido (O_2^-). Além das espécies reativas de oxigênio, existem outras espécies reativas como as de nitrogênio (ERN), como o óxido nítrico (NO). Ambas as espécies ocorrem devido seus elétrons livres estarem centrados no oxigênio e no nitrogênio, respectivamente (ROVER JÚNIOR et al., 2001). Há ainda outras espécies reativas distintas dos EROs e ERNs, como o tiol (RS) e o triclorometil (CCl_3).

Assim, faz-se necessário o conhecimento e identificação de potenciais agentes terapêuticos como a curcumina um aditivo alimentar na culinária indiana, isolado a partir dos rizomas de *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae, nome comum: açafrão), usada na antiga medicina holística conhecida como ayurvédica (RINGMAN et al., 2005).

A curcumina é conhecida por exibir várias propriedades pleiotrópicas, incluindo antioxidantes, anti-inflamatória, anti-amiloidogênica, lipofílica e nootrópica, o que sugere um potencial de natureza neuroprotetora deste composto (COLE et al., 2007). Além disso, esse composto tem uma ampla ação anti-inflamatória por meio da ativação de citocinas supressoras, que regulam negativamente a expressão de ciclo-oxigenase-2 (COX-2), óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e ainda, a curcumina reduz a oxidação de proteínas (RATHORE et al., 2008).

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi de investigar o potencial neuroprotetor da curcumina na prevenção e tratamento do estresse oxidativo decorrente da isquemia-reperfusão cerebral transitória (AVE isquêmico) em ratos.

2 METODOLOGIA

Para a realização deste estudo foram utilizados 25 ratos Wistar machos adultos, adquiridos no biotério da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR). Os animais submetidos à cirurgia de isquemia-reperfusão transitória, a qual permite a oclusão e a restauração do fluxo sanguíneo nas artérias carótidas, foram divididos de acordo com os seguintes grupos:

1. Grupo Falso Operado (SHAM) (n=5): os animais deste grupo receberam água destilada por administração orogástrica (gavagem) durante dez dias antes da cirurgia e passaram pelos procedimentos cirúrgicos, porém sem oclusão arterial.

2. Grupo AVE (n=5): os animais receberam água destilada por administração orogástrica (gavagem) durante dez dias antes da cirurgia e posteriormente foram submetidos ao procedimento cirúrgico de isquemia-reperfusão transitória.

3. Grupo AVE+Cur10 (n=5): os animais receberam Curcumina por administração orogástrica durante dez dias antes da cirurgia na dose de 10 mg/kg/L e posteriormente foram submetidos ao procedimento cirúrgico de isquemia-reperfusão transitória.

4. Grupo AVE+Cur50 50 mg/Kg (n=5): os animais receberam Curcumina por administração orogástrica durante dez dias antes da cirurgia na dose de 50 mg/kg/L e posteriormente foram submetidos ao procedimento cirúrgico de isquemia-reperfusão transitória.

Os animais foram eutanasiados e seus encéfalos foram retirados para a análise da peroxidação lipídica (TBARs), como descrito por Botsoglou et al. (1994), na qual o malondialdeído (MDA), um dos produtos finais da peroxidação de ácidos graxos, reage com o ácido tiobarbitúrico (TBAR) para formar um complexo colorido. Os valores de MDA foram determinados com o coeficiente de absorvância do complexo MDA-TBA em 532 nm = $1,56 \times 10^5$ cm/mmol.

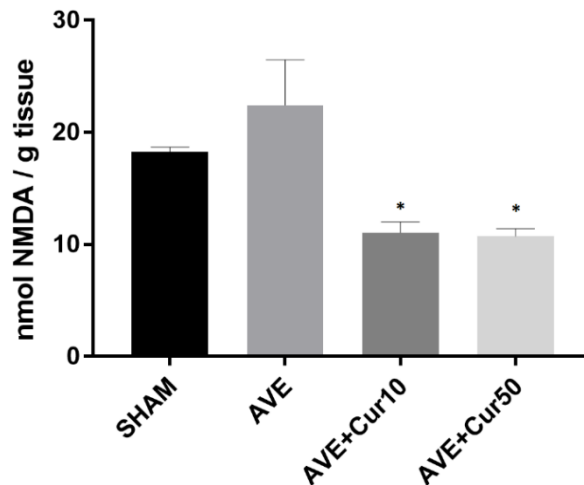
As análises de dados foram realizadas com auxílio do software GraphPad Prism 7 para Windows e os resultados foram considerados significativos para valores de $p < 0,05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido ao estresse oxidativo no organismo, um dos eventos mais comuns é a peroxidação de estruturas lipídicas pelo excesso de espécies reativas (radicais livres) formadas. Esses hidroperóxidos de lipídios são metabolizados pela célula, formando em sua maioria, aldeídos. Dentre os diversos metabólitos desses lipídios, o malonildialdeído (MDA) é o metabólito formado em maior abundância. Através da reação com o ácido tiobarbitúrico (TBAR), estruturas aldeídicas, como MDA, formam um produto colorido (rosado), mensurável através de espectrofotometria.

O resultado da análise quantitativa de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARs) estão dispostos na **Figura 1**.

Figura 1 - Alteração nos níveis de TBARs no hipocampo de ratos. Os valores estão dispostos em média \pm erro padrão (n = 5), teste de Dunnett's comparando com grupo controle (*p<0,05).



O tratamento com curcumina nas doses de 10 e 50 mg/kg reduziu significativamente a peroxidação lipídica em ratos ($p < 0,05$), submetido a cirurgia de isquemia de reperfusão, comparados com os grupos falso operado (SHAM) e grupo controle (AVE). Existem alguns estudos que descrevem os efeitos antioxidantes da curcumina contra peroxidação lipídica. Suryanarayana et al. (2007) mostrou que a curcumina inibiu significativamente a formação de TBARs nos tecidos hepáticos de ratos diabéticos. Além disso, a curcumina é um potente indutor de enzimas desintoxicantes. (Kalpana et al., 2007).

A diminuição dos níveis de TBARs ocasionado pelas doses de 10 e 50 mg/kg de curcumina indica que este composto pode atuar por uma via antioxidante, diminuindo os níveis de radicais livres e de peroxidação lipídica gerados pelo modelo de neuroinflamação utilizado e por consequência, amenizando o quadro de estresse oxidativo instalado.

4 CONCLUSÃO

Portanto, a isquemia-reperfusão cerebral promoveu o aumento dos níveis de MDA. A curcumina preveniu o aumento de MDA, nas dosagens de 10 e 50 mg/kg. Os resultados do presente estudo sugerem que a curcumina apresenta um importante potencial neuroprotetor. Entretanto, há a necessidade de que novas formas farmacêuticas sejam desenvolvidas com intuito de que a curcumina possa efetivamente exercer ação neuroprotetoras em pacientes com AVE.

AGRADECIMENTOS

UNICENTRO, AEPAPA, Fundação Araucária, CNPq e CAPES.

REFERÊNCIAS

- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v.29, p.113-123, 2006.
- BOTSOGLOU, N. A.; FLETOURIS, D. J.; PAPAGEORGIU, G. E.; VASSILOPOULLOS, V. N.; MANTIS, A. J.; TRAKATELLIS, A. G. Rapid, sensitive, and specific thiobarbituric acid method for measuring lipid peroxidation in animal tissue, food, and feedstuff samples. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 42, p. 1931-1937, 1994.
- COLE, G. M.; TETER, B.; FRAUTSCHY, S. A. Neuroprotective effects of curcumin. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 595, p. 197-212, 2007.
- GUO, C.; TONG, L.; XI, M.; YANG, H.; DONG, H.; WEN, A. Neuroprotective effect of calycosin on cerebral ischemia and reperfusion injury in rats. **Journal of ethnopharmacology**, v.144, n.3, p.768-774, 2012.
- KALPANA, C.; SUDHEER, A. R.; RAJASEKHARAN. K. N.; MENON. V. P. Comparative effects of curcumin and its synthetic analogue on tissue lipid peroxidation and antioxidant status during nicotine-induced toxicity. **Singapore Medical Journal**, v. 48, p. 124–130.
- NOVIS, R. F.; NOVIS, S. A. P. Acidente vascular encefálico. **Academia Nacional de Medicina**. Disponível em: www.anm.org.br/conteudo_view.asp?id=2389&descricao=ACIDENTE+VASCULAR+ENCEFÁLICO>. Acesso em: 30 de março de 2017.
- RATHORE, P.; DOHARE, P.; VARMA, S.; RAY, A.; JAGANNATHAN, N. R.; RAY, M. Curcuma oil: reduces early accumulation of oxidative product and is anti-apoptogenic in transient focal ischemia in rat brain. **Neurochemical research**, v. 33, p. 1672-1682, 2008.
- RINGMAN, J. M.; FRAUTSCHY, S. A.; COLE, G. M.; MASTERMAN, D. L.; CUMMINGS, J. L. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. **Current Alzheimer research**, v. 2, p. 131-136, 2005.
- ROVER JÚNIOR, L.; HÖEHR, N. F.; VELLASCO, A. P.; KUBOTA, L.T. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutationa associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. **Química Nova**, v. 24, n. 1, p. 112-119, 2001.
- SURYANARAYANA, P.; SATYANARAYANA, A.; BALAKRISHNA, N.; KUMAR, P. U.; REDDY, G. B. Effect of turmeric and curcumin on oxidative stress and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rat. **Medical Science Monitor**, v13, p. 286–292, 2007.