

2.10.03 - Farmacologia / Neuropsicofarmacologia

EFEITOS NEUROPROTETORES DA CURCUMINA DURANTE O DESENVOLVIMENTO DE RATOS SUBMETIDOS À ISQUEMIA CEREBRAL

Francisco Augusto da Silva Filho^{1*}, Ana Elisa da Silva Ribeiro¹, Maria Regivânia da Silva Santos², Edilene Gabrielle Leite dos Santos³, Glauce Socorro de Barros Viana⁴, Elaine Cristina Pereira Lucetti⁵

1. Estudante de IC da Fac.de Farmácia da Estácio/FMJ
2. Estudante de IC da Fac.de Enfermagem da Estácio/FMJ
3. Estudante de IC da Fac.de Medicina da Estácio/FMJ
4. Docente e pesquisadora da Estácio/FMJ
5. Docente e pesquisadora da Estácio/FMJ / Orientadora

Resumo:

O acidente vascular cerebral isquêmico precipita uma cascata de eventos que envolvem excitotoxicidade, inflamação, estresse oxidativo e morte celular. A curcumina tem demonstrado efeitos neuroprotetores, com propriedades antioxidantes e antiinflamatórias. Sendo assim, objetivou-se estudar os efeitos da curcumina em modelo experimental de isquemia cerebral global em ratos em desenvolvimento.

A isquemia cerebral reduziu a atividade locomotora em ratos e o tratamento com curcumina reverteu este efeito; assim como o que ocorreu com a memória espacial que foi reduzida pela isquemia. A lesão no corpo estriado refletiu uma redução nos níveis de monoaminas e estes valores foram aumentados com o uso da curcumina 3 e 7 dias após a cirurgia e de maneira dose-dependente no 3º dia.

O tratamento prévio das mães, bem como o tratamento subcrônico dos filhotes com a curcumina exerceram propriedades neuroprotetoras contra os danos causados pela isquemia cerebral global.

Autorização legal: Os animais foram tratados de acordo com a legislação vigente e os princípios éticos da experimentação animal estabelecidos pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA). O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) da Universidade Federal do Ceará (UFC) sob o número de registro 82/2013.

Palavras-chave: Curcumina; Isquemia Cerebral Global; Neuroproteção.

Apoio financeiro: UFC e Estácio/FMJ

Introdução:

O acidente vascular cerebral (AVC) do tipo isquêmico representa cerca de 80% de todos os casos registrados no mundo, sendo caracterizado pela oclusão das principais artérias que levam sangue ao encéfalo, as artérias carótidas e artérias vertebrais, devido a um trombo ou êmbolo, sendo sua mortalidade menor (15 a 20%), quando comparado ao AVC hemorrágico (BROUNS; DE DEYN, 2009).

A isquemia cerebral global representa um dos principais tipos de lesão isquêmica aguda. Trata-se de um quadro de localização generalizada, como a que ocorre na parada cardíaca, choque e hipotensão severa. (COTRAN *et al.*, 2010).

O quadro isquêmico gerado neste modelo leva a dano neuronal e afeta principalmente as regiões do hipocampo, córtex e estriado, levando ao impedimento da atividade locomotora e memória espacial, além de alterações histológicas e estresse oxidativo (ULRICH *et al.*, 1998; SINGH; CHOPRA, 2013).

A curcumina tem sido estudada como uma droga potencialmente protetora. Evidências comprovadas através de estudos moleculares, bem como através de modelos animais tem demonstrado eficiência da curcumina no tratamento de muitas doenças devido suas atividades antiinflamatória, antioxidante, antiviral, antibacteriana, antigúngica, anti-câncer e anti-aterosclerose. (AGGARWAL; HARIKUMAR, 2009; AGGARWAL; KUMAR; BHARTI, 2003; SHISHODIA; SETHI; AGGARWAL, 2005; SHARMA; GESCHER; STEWARD, 2005).

O encéfalo é um dos órgãos mais sensíveis à redução do fluxo sanguíneo, pois

possui alta demanda metabólica e ausência de reservas energéticas substanciais. Dessa forma, é necessário um fluxo constante de sangue para fornecer as quantidades adequadas de oxigênio e glicose aos neurônios. Em vista disso, o bloqueio do fluxo sanguíneo causado pela isquemia, e a redução do conteúdo de oxigênio no sangue, ou hipóxia, provocam importantes alterações teciduais, que podem culminar com a morte celular (TAYLOR *et al.*, 1996; ZEMKE *et al.*, 2004).

A procura por novos medicamentos de origem vegetal tem conduzido a um renovado interesse das indústrias farmacêuticas pela curcumina pelo fato de mostrar atividades farmacológicas potentes e relevantes. Porém, são raros os estudos dos seus efeitos protetores durante o desenvolvimento de ratos.

Neste contexto, objetivou-se estudar os efeitos da curcumina em modelo experimental de isquemia cerebral global em ratos em desenvolvimento.

Metodologia:

O tratamento das ratas-mães *Wistar* foi iniciado 24h após o nascimento dos seus filhotes, durante 21 dias, com curcumina (25, 50 ou 100 mg/kg/dia, v.o.) ou água+Cremophor 1% (10 ml/kg). No 21º dia de vida, os filhotes foram anestesiados com Ketamina (75 mg/kg, i.p.) e Xilazina 2% (10 m/kg, i.p.) e submetidos à isquemia cerebral bilateral durante 15 min, com reperfusão pelo mesmo período, seguida de corte da carótida esquerda. 24 h após a cirurgia iniciou-se o tratamento dos filhotes com curcumina durante 7 dias consecutivos e, em seguida, foram submetidos aos testes comportamentais, campo aberto e labirinto aquático, para avaliar a atividade locomotora e memória espacial, respectivamente. Grupos de animais com 3 ou 7 dias após a isquemia foram eutanasiados e o corpo estriado foi dissecado e utilizado na preparação de homogenatos para dosagem de monoaminas e metabólitos (DA, DOPAC, NE) em HPLC.

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (E.P.M). Para comparação múltipla dos parâmetros foi utilizado ANOVA de uma via e o teste de *Newman-Keuls* como *post hoc*. Para comparação das médias entre dois grupos apenas, foi utilizado o teste t não pareado. Em todas as análises, foi considerado estatisticamente significante valores de $p < 0,05$. Para realização da análise estatística foi utilizado o programa *GraphPad Prism*® 6.0.

Resultados e Discussão:

No teste do campo aberto, os animais isquemiados tiveram uma diminuição do número de travessias quando comparados ao grupo falso operado. A curcumina nas doses maiores reverteu a este quadro quando comparada ao grupo isquemiado. A curcumina aumentou o número de rearings na maior dose.

Na retenção da memória espacial os animais isquemiados aumentaram o tempo para encontrar a plataforma submersa. A curcumina preveniu esse aumento.

Na dosagem de monoaminas observou-se redução da dopamina no corpo estriado 3 dias após a isquemia se comparado ao grupo falso operado. No entanto, nos animais tratados com curcumina observou-se elevação dos conteúdos de dopamina em relação ao grupo isquemiado, indicando a recuperação da liberação da dopamina nos grupos tratados.

Conclusões:

Neste estudo, mostrou-se que a curcumina protegeu ratos em desenvolvimento contra os danos motores, cognitivos e neuroquímicos, em modelo de isquemia cerebral global. Estes efeitos foram mais intensos nos animais 3 dias pós-evento isquêmico com relação àqueles 7 dias pós-isquemia.

Os efeitos benéficos da curcumina manifestaram-se como:

1. Reversão das alterações motoras e cognitivas pós-isquemia, avaliadas nos testes do campo aberto e do labirinto aquático;
2. Reversão na redução das concentrações de monoaminas, observadas pós-isquemia;

Referências bibliográficas

AGGARWAL, B. B.; KUMAR, A.; BHARTI, A. C. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. **Anticancer Res**, v. 23, p. 363–398, 2003.

AGGARWAL, BB, HARIKUMAR KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. **Int J Biochem Cell Biol**, 41:40–59, 2009.

BROUNS, R.; DE DEYN, P. P. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. **Clin. Neurol. Neurosurg.**, v. 111, p. 483–495, 2009.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.
T. **Robbins**: Bases patológicas das doenças,
8ª ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

SINGH, D.; CHOPRA, K. Verapamil augments
the neuroprotectant action of berberine in rat
model of transient global cerebral ischemia.
European Journal of Pharmacology v. 720,
98–106, 2013.

ULRICH, PT.; KROPPESTEDT, S;
HEIMANN, A; KEMPSKI, O. Laser-Doppler
Scanning of Local Cerebral Blood Flow and
Reserve Capacity and Testing of Motor and
Memory Functions in a Chronic 2-Vessel
Occlusion Model in Rats.**Stroke.** v. 29, p.
2412-2420, 1998.

SHARMA RA, GESCHER AJ, STEWARD WP.
Curcumin: the story so far. **Eur J
Cancer**;41:1955–68, 2005.

SHISHODIA S, SETHI G, AGGARWAL BB.
Curcumin: getting back to the roots. **Ann N Y
Acad Sci**, 1056:206–17, 2005.

TAYLOR, D.; OBRENOVITCH, T. P.;
SYMON, L. Cges in extracellular acid-base
homeostasis in cerebral ischemia. **Neurochem.
Res.**, v. 21 (9), p. 1013 – 1021, 1996.

ZEMKE, D.; SMITH, J. L.; REEVES, M. J.;
MAJID, A. Ischemia and ischemic tolerance in
the brain: an overview. **Neurotoxicology**, v. 25
(6), p. 895 – 904, 2004.