

## O FLAVONOÍDE PUERARIN PROTEGE ANIMAIS DO DANO NEURONAL CAUSADO POR ISQUEMIA CEREBRAL

Adriana Gonzaga Nunes<sup>1</sup>; Alice do Nascimento Lourenço<sup>1</sup>; Cintia Justino Rabelo<sup>1</sup>; Fernando Nogueira de Sousa Neto<sup>1</sup>; Francisco de Assis Pinheiro Paulino<sup>1</sup>; Emerson de Oliveira Ferreira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discente do Curso de Biomedicina da Unicatólica - Centro Universitário Católica de Quixadá;

<sup>2</sup>Docente do Curso de Biomedicina da Unicatólica - Centro Universitário Católica de Quixadá  
Mestre em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará –UFC;  
E-mail: emersonoliveira@fcrs.edu.br

### RESUMO

O acidente vascular encefálico (AVE) ocorre quando o fluxo sanguíneo cerebral é interrompido devido a uma obstrução de um vaso, como em processo isquêmicos, ou por hemorragias. No Brasil o AVE é uma das principais causas de morte, em torno de 68 mil. No AVE há um bloqueio da irrigação sanguínea, resultando na falta de glicose e oxigênio necessário para ocorrer o metabolismo, com isso acontece uma diminuição da atividade funcional cerebral, causando prejuízos locomotores e cognitivos aos acometidos. Objetiva-se nesse trabalho, conhecer as propriedades neuroprotetoras do flavonoide puerarin sobre o dano neuronal e déficits de memória em animais isquemiados, bem como, conhecer os métodos utilizados para os devidos fins de pesquisa. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica embasada em artigos científicos da base de dados PubMed. A molécula puerarin demonstrou reduzir déficits de memória e proteger os animais do dano cerebral através da redução do estresse oxidativo e apoptose. Através desses resultados, pode-se perceber que a puerarin possui efeito neuroprotetor, possivelmente, pelas suas propriedades antioxidantes e antiapoptóticas.

**Palavras-chave:** Acidente Vascular Encefálico. Isquemia cerebral. Neuroproteção. Puerarin;

## INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico (AVE) representa atualmente um dos maiores problemas de saúde pública mundial, sendo uma das maiores causas de morte e incapacitação em adultos no mundo. Nos Estados Unidos permanece como o terceiro motivo de morte, sendo um expressivo problema para a saúde pública que atinge 795.000 indivíduos anualmente (BRASIL, 2007; LOTUFO, 2005). Apenas no Brasil em 2002, ocorreu 87.344 mortes devido ao AVE, estando esta doença entre as primeiras causas de mortalidade. Em um estudo recente publicado pelo Ministério da Saúde, as doenças cerebrovasculares foram à maior causa de morte no ano de 2002 (LLOYDJONES et al., 2009; STRONG et al., 2007). A maioria dos casos é devido à estase ou diminuição do fluxo sanguíneo na região tecidual irrigada pela artéria acometida, denominando-se de AVE isquêmico (DEB et al., 2010).

Flavonoides são compostos polifenólicos biossintetizados a partir da via dos fenilpropanóides e do acetato, precursores de muitos grupos de substâncias como aminoácidos alifáticos, terpenóides, ácidos graxos dentre outros (MANN, 1987). Eles participam de significativas funções no crescimento, desenvolvimento e na defesa dos vegetais contra o ataque de patógenos (DIXON; HARRISON, 1990) e estão presentes na maioria das plantas, aglomerado em sementes, frutos, cascas, raízes, folhas e flores (FELDMANN, 2001). As principais fontes de flavonoides incluem frutos e hortaliças (BARNES et al., 2001). Os flavonoides ainda são pouco usados terapeuticamente na medicina popular do ocidente (MIDDLETON et al., 2000), embora possuam atividade antioxidante na função protetora e no tratamento de doenças degenerativas mediadas por estresse oxidativo (LOPEZ-REVUELTA et al., 2006).

Puerarin é um flavonoide, dos principais isoflavonoides, extraído a partir da Radix Puerariae-raiz de kudzu-(planta medicinal) (WANG et al., 2012; CHEN et al., 2013), é usada para tratar várias circunstâncias, incluindo doença cerebrovascular isquêmica (WANG et al., 1997, 2014; SANG et al., 2001; DING et al., 2007; WU et al., 2007). Isoflavonas nos alimentos tem demonstrado melhorar o resultado da lesão isquêmica cerebral, reduzindo o volume de enfarte e melhorar a função neurológica (PAN et al., 2005; BURGUETE et al., 2006; ZHANG et al., 2008; TIAN et al., 2013). Puerarin elimina os radicais livres, aumenta o fluxo sanguíneo cerebral, e exerce ações neuroprotetores e anti-inflamatória na lesão de isquemia (XU et al., 2005; HAN et al., 2007; ZHAO et al., 2007; CHANG et al., 2009).

Lesões causadas por AVE podem ocasionar vários efeitos sobre as habilidades cognitivas, sendo que a intensidade e a severidade da lesão, se relacionam ao tipo de déficit cognitivo (Kolb; Whishaw, 2006). AVE em hemisfério esquerdo podem acarretar déficits em linguagem e memória (Lim; Alexander, 2009). Em virtude das sequelas cognitivas, muitos pacientes são tidos como confusos, ou sem iniciativa. Essas características acontecem pelas dificuldades de memória, atenção, raciocínio, linguagem, perda da percepção corporal e da orientação espacial. Existem muitas formas de se estudar a memória de forma experimental com o intuito de descobrir novas moléculas que possam melhorar a capacidade cognitiva. Pode-se estudar a memória em animais utilizando testes como o modelo de labirinto aquático que afere a memória espacial. Esse tipo de déficit de memória atinge acometidos por AVE (TERRONI et al., 2003).

Na avaliação da memória espacial- Teste do labirinto aquático pode ajudar a saber se o animal estudado, sofreu danos cerebrais. Este modelo avalia a memória espacial do animal. Consiste em um tanque branco circular de acrílico de 91 cm de diâmetro e paredes de 60 cm de altura, em conjunto com uma plataforma de PVC colocada no quadrante nordeste. A água é deixada turva utilizando tinta atóxica. Após 48 horas da cirurgia são feitos 3 dias de treino (4min) consecutivos. O teste é 120 horas após a indução da isquemia. No treino o animal é colocado em 4 locais diferentes do tanque, onde teve 60 segundos para achar a plataforma que ficou submersa 1 a 2 cm da superfície da água. Finalizado os 3 dias de treino foi feito o teste, onde o animal foi colocado no tanque, onde teve 60 segundos para alcançar o local da plataforma. O tempo de latência, o número de cruzamentos e o tempo de permanências no quadrante da plataforma serão registrados (MORRIS et al., 1984).

Diante da problemática, objetiva-se nesse trabalho, conhecer as propriedades neuroprotetoras do flavonoide puerarin sobre o dano neuronal e déficits de memória em animais isquemiados, bem como, conhecer os métodos utilizados para os devidos fins de pesquisa.

## **METODOLOGIA**

O presente trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica, determinada como qualitativa. Foi realizado uma revisão bibliográfica em artigos científicos obtidos no Pubmed, com publicações a partir dos anos de 1987 a 2015. Na pesquisa realizada foram utilizados os seguintes descritores: “Puerarin”, “Stroke”; “Neuroprotection”, “rats” e “memory”. Foram

Mostra Científica em Biomedicina, Volume 1, Número 01, Jun. 2016

analisados 37 artigos, considerando aspectos gerais e específicos sobre AVE; flavonoide Puerarin; dano cerebral; isquemia cerebral; déficits de memória. As análises bibliográficas foram realizadas considerando informações específicas de cada artigo analisada associada à autoria, ano de publicação, tipo de pesquisa e instrumento utilizado para coleta de dados.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O flavonoide Puerarin da classe isoflavonoide possui efeito protetor em relação a demência vascular, reduzindo o estresse oxidativo, ajudando na melhoria da função de aprendizagem e memória prejudicada, podendo também eliminar a produção de espécies reactivas de oxigênio (ROS) induzidos por pré-tratamento de peróxido de hidrogênio (JING et al.,2015).

O cérebro é conhecido por ser susceptível a dano oxidativo em função da alta utilização de oxigênio, e dos altos níveis de lipídios não saturados e metais de transição como ferro, além, dos mecanismos deficientes em defesa antioxidativa (REITER, 1995). Além disso, ROS e peroxidação lipídica têm sido implicadas na patogênese de desordens neurológicas incluindo trauma cerebral, isquemia e doenças neurodegenerativas (HALLIWELL, 1992). Assim, agentes farmacológicos são capazes de eliminar radicais livres e/ou inibir peroxidação lipídica, e, desta maneira, proteger neurônios de injúria oxidativo podendo prover completo uso na prevenção ou tratamento de desordens neurodegenerativas causadas por stress oxidativo (DORNAS et al.,2007)

O conhecimento da química dos flavonoides surgiu, como na maioria dos gêneros naturais, da busca de novos compostos com propriedades fisiológicas úteis e. Dependendo da posição de ligação do anel aromático na estrutura benzopirona, este grupo de produtos naturais pode ser dividido em três classes: flavonoides, isoflavonoide e neoflavonoides (GROTEWOLD, 2006). Dentre suas ações no organismo, evidências epidemiológicas relatam que dietas ricas em flavonoides têm efeitos positivos na saúde especialmente em doenças inflamatórias e cardiovasculares (GARCÍA-LAFUENTE et al, 2009) e na redução da incidência do AVE (GRIEP et al., 2011). Os flavonoides possuem não só um efeito antioxidante potencial, mas também podem modular diferentes vias tais como cascatas de sinalização e processos anti-apoptóticos (RAMASSAMY, 2006; SPENCER et al., 2009).

Um maior investimento em estudos dos mecanismos de ação dos flavonoides poderiam prover o desenvolvimento de novos alvos de drogas neuroprotetoras

Mostra Científica em Biomedicina, Volume 1, Número 01, Jun. 2016

(RAMASSAMY, 2006), devido sua capacidade anti-inflamatória (GARCÍA-LAFUENTE et al., 2009), antioxidante (KHAN et al., 2009) e sua ação na isquemia encefálica (DAJAS et al., 2003).

Descobriu-se que os efeitos protetores do puerarin sobre a condição isquêmica crônica e estresse oxidativo induzido por peróxido de hidrogênio in vitro está intimamente relacionado com a capacidade de varrimento ROS de puerarin , que também explicou a atividade anti- apoptose de puerarin . No nível molecular , percebeu-se que os tratamentos de puerarin está relacionada com o regulamento -se de várias expressão da proteína antioxidante (ZHANG et al .,2015). De acordo com os estudos o estresse oxidativo desempenha um papel crucial na lesão isquêmica cerebral e hipóxia. O estresse oxidativo também está associado com a mediante expressão de citocinas inflamatórias e alteração cognitiva causada por navas deficiências (SANDERSON et al.,2013; OLMEZ; OZYURT ,2012).

## CONCLUSÃO

O flavonoide Puerarin possui efeito neuroprotetor sobre o dano cerebral, induzida por isquemia cerebral, reduzindo o estress oxidativo e melhorando as funções cognitivas.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Saúde Brasil 2007: **uma análise da situação de saúde**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 641p.

CHEN SQ, LIN JP, WANG SZ, CHEN LC, HONG Y, ZHANG KM. **Puerarin protects rat cervical intervertebral disc annulus fibrosus cells: An optimal concentration study**. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013;17:1156–1161.

DEB, P.; SHARMA, S.; HASSAN, K.M. **Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: an overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis**. *Pathophysiology*, v. 17, p. 197- 218, 2010.

DING MP, FENG F, HU HT. **Effects of puerarin on expression of nuclear factor kappaB after cerebral ischemia/reperfusion in rats**. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2007;32:2515–2518.

GARCÍA-LAFUENTE, A.; GUILLAMÓN, E.; VILLARES, A.; ROSTAGNO, M. A.; MARTÍNEZ, J. A. **Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in câncer and cardiovascular disease.** Inflammation Research, v. 58, p. 537-552, 2009.

GRIEP, L. M. O.; VERSCHUREN, M.; KROMHOUT, D.; OCKÉ, M. C.; GELEIJNSE, J. M. Colors of fruit and vegetables and 10 – year incidence of stroke. Stroke, v. 42, p. 3190-3195, 2011.

GROTEWOLD, E. **The Science of Flavonoids**, New York: Springer, 2006, 273 p.

HAN RM, TIAN YX, BECKER EM, ANDERSEN ML, ZHANG JP, SKIBSTED LH. **Puerarin and conjugate bases as radical scavengers and antioxidants: molecular mechanism and synergism with  $\beta$ -carotene.** J Agric Food Chem. 2007;55:2384–2391.

JING ZHANG, WENSHI GUO, BUXIAN TIAN, MENGHAN SUN, HUI LI, LINA ZHOU, XUEPING LIU. **Puerarin attenuates cognitive dysfunction and oxidative stress in vascular dementia rats induced by chronic ischemia.** Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8(5): 4695–4704.

KHAN, M. M.; AHMAD, A.; ISHRAT, T.; KHUWAJA, G.; SRIVASTAWA, P.; KHAN, M. B.; RAZA, S. S.; JAVED, H.; VAIBHAV, K.; KHAN, A.; ISLAM, F. **Rutin protects the neural damage induced by transient focal ischemia in rats.** Brain Research, v. 1292, p. 123-135, 2009.

LOPEZ-REVUELTA A, SANCHES-GALLEGO JI, HERNANDEZ- HERNANDEZ A, SANCHEZ-YAGUE J, LLANILLO M. **Membrane cholesterol contents influence the protective effects of quercetin and rutin in erythrocytes damaged by oxidative stress.** Chem Biol Interact 2006; 161(1):79-91.

LOTUFO, P.A. Stroke in Brazil: a neglected disease. São Paulo Medical Journal, v. 123, n. 1, p. 3-4, 2005.

MANN J. **Secondary metabolism.** Oxford: Clarendon Press; 1987. p.374.

OLMEZ I, OZYURT H. **Reactive oxygen species and ischemic cerebrovascular disease.** Neurochem Int. 2012;60:208–212

PAN HP, YANG JZ, MO XL, LI LL, HUANG ZL, YE J, HUANG J. **Protection of puerarin on the cerebral injury in the rats with acute local ischemia.** Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2005;30:457–459.

RAMASSAMY, C. **Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: a review of their intracellular targets.** European Journal of Pharmacology, v. 545, p. 51-64, 2006.

SANDERSON TH, REYNOLDS CA, KUMAR R, PRZ-YKLENK K, HUTTEMANN M. **Molecular mechanisms of ischemia-reperfusion injury in brain: pivotal role of the mitochondrial membrane potential in reactive oxygen species generation.** Mol Neurobiol. 2013;47:9–23.

Mostra Científica em Biomedicina, Volume 1, Número 01, Jun. 2016

**STRONG, K.; MATHERS, C.; BONITA, R. Preventing stroke: saving lives around the world.** Lancet Neurol, v. 6, p. 182-187, 2007.

**TIAN F, XU LH, ZHAO W, TIAN LJ, JI XL. The neuroprotective mechanism of puerarin treatment of acute spinal cord injury in rats.** Neurosci Lett. 2013;543:64–68.

**WANG L, ZHAO A, WANG F, CHAI Q, CHAI X. Protective effect of puerarin on acute cerebral ischemia in rats.** Chin Material Med J. 1997;22:752–754.

**WANG N, ZHANG Y, WU L, WANG Y, CAO Y, HE L, LI X, ZHAO J. Puerarin protected the brain from cerebral ischemia injury via astrocyte apoptosis inhibition.** Neuropharmacology. 2014;79:282–289

**XU X, ZHANG S, ZHANG L, YAN W, ZHENG X. The neuroprotection of puerarin against cerebral ischemia is associated with the prevention of apoptosis in rats.** Planta Med. 2005;71:585–591.

**ZHANG YB, DU GY, XIONG YL, ZHAO Y, CUI HF, CAO CY, LIU S. Protective effects of 3'-methoxy-puerarin on rat brain suffering from ischemia.** Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2008;33:537–540.