

O FLAVONOIDE QUERCETINA PROTEGE ANIMAIS DO DANO NEURONAL CAUSADO POR ISQUEMIA CEREBRAL: FOCO NA TERAPIA ANTI-INFLAMATÓRIA E ANTIOXIDANTE

Cintia Justino Rabelo¹; Fernando Nogueira de Sousa Neto¹; Francisco de Assis Pinheiro Paulino¹; Alice do Nascimento Loureço¹; Adriana Gonzaga Nunes¹; Emerson de Oliveira Ferreira²

¹Discente do curso de Biomedicina da Unicatólica – Centro Universitário Católica de Quixadá – Ceará;

²Docente do curso de Biomedicina da Unicatólica – Centro Universitário Católica de Quixadá – Ceará; Mestre em Ciências Médicas - UFC;
E-mail: emersonoliveira@fcrs.edu.br

RESUMO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) atinge a atividade funcional cerebral. É a segunda maior causa de morte no mundo e uma das principais causas de internações e mortalidades no Brasil. Dentre 16 milhões de pessoas acometidas por AVE, cerca de 6 milhões morrem todos os anos vítimas desta doença, sendo registradas 68 mil mortes anuais somente no Brasil. É causado por restrição de irrigação sanguínea ao cérebro, conseqüentemente, acontece falta de oxigênio e glicose local. O resultado desse evento é a morte neuronal. Objetiva-se nesse trabalho, conhecer as propriedades neuroprotetoras do flavonoide quercetina 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 em artigos científicos obtidos no PubMed. Dentre os compostos promissores na terapia neuroprotetora, tem-se os flavonoides. Dentre eles, destaca-se a quercetina, molécula que tem apresentado atividades anti-inflamatórias e antioxidantes. Esse flavonoide é encontrado abundantemente na maçã, cebola e no chá verde. A quercetina mostrou reduzir a morte cerebral e os déficits de memória espacial de animais submetidos a dano cerebral induzido por isquemia experimental. Verificou-se que a quercetina promoveu a redução de citocinas pró-inflamatórias e o aumento das citocinas anti-inflamatórias, bem como, atenuou radicais livres. Por meio desses resultados, pode-se concluir que a quercetina possui propriedades neuroprotetoras, e esse efeito está, pelo menos em parte, relacionado a suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.

Palavras-chave: Anti-inflamatória. Antioxidante. Flavonoides quercetina. Isquemia cerebral. Neuroproteção.

INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Encefálico (AVE), também conhecido como derrame cerebral, atinge a atividade funcional do cérebro. O encéfalo é dependente de uma alta demanda de energia, e o fluxo sanguíneo contém elementos importantíssimos para a produção de tal demanda, são eles, principalmente, glicose e oxigênio. Quando acontece a obstrução de uma artéria, esses elementos são impossibilitados de chegar ao cérebro causando uma isquemia cerebral. Sem glicose e oxigênio, há falência mitocondrial que resulta na paralisação da produção de ATP (energia), conseqüentemente, na morte neuronal (LEI et al., 2015).

O AVE é classificado em dois tipos: o isquêmico (AVEI), que é causado por embolia (acúmulo de gordura cerebrovascular bloqueando o fluxo sanguíneo) ou trombose arterial (pela formação de um coágulo de sangue (trombo) dentro de um vaso sanguíneo, impedindo ou interrompendo o fluxo de sangue) e o hemorrágico (AVEH) que ocorre quando um vaso - artéria ou veia - é rompido dentro do cérebro, causando a propagação de sangue e inchaço na região afetada pelo sangramento. Tais acidentes podem estar relacionados com alguns fatores como: a má alimentação, hipertensão, problemas cardíacos, o uso de álcool e drogas, diabetes, estresse e o uso de anticoncepcionais (LOTUFO, 2005)

Atualmente, o Acidente Vascular Encefálico é a segunda maior causa de morte no mundo, e, uma das principais causas de internações e mortalidades no Brasil. Dentre 16 milhões de pessoas acometidas por AVE, cerca de 6 milhões morrem todos os anos vítimas desta doença, sendo registradas 68 mil mortes anuais somente no Brasil (LLOYDJONES et al., 2009). Os flavonóides são uma classe de compostos fenólicos que diferem entre si pela sua estrutura química e características particulares. Frutas, vegetais, grãos, flores, chá e vinho são exemplos de fontes destes compostos (DIXON; HARRISON, 1990).

Estudos mostram que cerca de 85-90% dos casos de AVE são isquêmicos (quando ocorre bloqueio ou diminuição do fluxo sanguíneo numa artéria encefálica) (DEB et al., 2010, DONNAN et al., 2008) e 10- 11 15% sejam hemorrágicos (desencadeada pela ruptura de vasos com extravasamento sanguíneo intraparenquimatoso ou intraventricular) (AUGUSTO et al., 2008; DONNAN et al., 2008).

Os modelos de estudos experimentais amplamente usados para o AVE são realizados pela obstrução permanente da artéria cerebral média ou por sua obstrução temporária. Neste último caso permite-se uma posterior reperfusão do tecido acometido (LIPTON, 1999). Eventos isquêmicos de qualquer origem acabam por acarretar diversos processos

fisiopatológicos complexos, que são biomarcadores para o desenvolvimento da otimização do diagnóstico e de terapias (BROUNS & De DEYN, 2009)

A molécula quercetina (*C15H10O7*) é o principal flavonóide presente na dieta humana e o seu consumo diário estimado, varia entre 50 e 500 mg. Ela representa cerca de 95% do total dos flavonoides ingeridos. Ela é encontrada abundantemente na maçã, na cebola e em alimentos processados como o chá verde e o vinho. (BEHLING et al., 2004).

A quercetina um flavonoide abundantemente encontrado na maçã, na cebola e no chá verde apresenta resultados promissores em estudos experimentais frente a atividade neuroprotetora. Arredondo et al. (2010) demonstraram a internalização neuronal da quercetina e posterior atividade protetora na toxicidade mediada pelo peróxido de hidrogênio (H₂O₂) um importante mediador na formação de radicais livres. A citoproteção contra o estresse oxidativo via radicais livres apresenta-se como um favorável mecanismo farmacológico, devido a indução da enzima glutathione redutase um importante antioxidante endógeno (ANSARI et al., 2009; ARREDONDO et al., 2010; ISHIGE et al., 2001).

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

O labirinto aquático de Morris é uma tarefa comportamental para testar hipocampo-dependente aprendizagem e memória. Tem sido amplamente utilizada no estudo da neurobiologia, neurofarmacologia e distúrbios cognitivos em modelos de roedores. (KELLEY; DENG; WEIHONG, 2011).

O 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 (4 min) 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).

Visando a importância e a preocupação de saber mais sobre o acidente vascular encefálico e formas de neuroproteção, objetiva-se nesse trabalho, conhecer novas moléculas com propriedades neuroprotetoras com base em revisões bibliográficas.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica, determinada como qualitativa. Foi realizada uma revisão bibliográfica em artigos científicos obtidos no PubMed e Google Acadêmico, com publicações a partir dos anos de 1984 a 2016. Na pesquisa realizada foram utilizados os seguintes descritores: “quercetin”, “neuroprotection”, “rats” e “memory”. Foram analisados 21 artigos, considerando aspectos gerais e específicos sobre AVE; flavonoide quercetina; 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

Houve significativamente uma melhora na recuperação funcional neurológica, redução de citocinas pró-inflamatórias, aumento das citocinas anti-inflamatórias, redução da área de edemas, inibição da apoptose celular e melhora na taxa de sobrevivência de HUMSCs no local da lesão. Ao todo, os resultados demonstraram que o transplante HUMSC combinada e o tratamento com quercetina foi uma estratégia potencial para reduzir danos secundários e promover a recuperação funcional após isquemia cerebral de acordo com ZHANG et e al. (2016).

A liberação de citocinas inflamatórias apresentam-se como alvo importante no processo patológico devido indução de morte neuronal, dentre elas destaca-se a IL-1 β que é inibida pela quercetina, reduzindo assim a resposta inflamatória de modo a amenizar a neurodegeneração (SHARMA et al., 2007).

Dentre suas ações no organismo, evidências epidemiológicas sugerem 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

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

(GRIEP et al., 2011). Uma potente atividade anti-inflamatória está relacionada com sua capacidade terapêutica e profilática (GARCÍALAFUENTE et al, 2009; HAVSTEEN, 2002).

Mecanismos de ação que envolve alterações na síntese de eicosanóides, efeitos na agregação plaquetária, oxidação de LDL e vasodilatação sugerem ainda capacidade de interromper a fisiopatologia de formação de trombos plaquetários na aterosclerose. Além disso, inibição de replicação viral atuando em DNA e RNA polimerases e atividade anticancerígena por atuação em interferon (IFN) e fator de necrose tumoral (TNF) também estão relacionadas aos mecanismos de ação dos flavonoides (FORMICA & REGELSON, 1995).

CONCLUSÃO

A quercetina tem efeito neuroprotetor com capacidade anti-inflamatória, antioxidante, redutora de áreas edemáticas, inibidora da apoptose celular. Ao todo, ela reduz significativamente danos secundários e promove a recuperação funcional após isquemia cerebral induzida. Apresenta resultados eficazes e positivos, tanto na prevenção e na reparação de danos vasculares cerebrais em ratos a partir de um estudo experimental.

REFERÊNCIAS

- ANSARI, M. A.; ABDUL, H. M.; JOSHI, G.; OPII, W. O.; BUTTERFIELD, D. A. Protective effect of quercetin in primary neurons against A β (1 – 42): relevance to Alzheimer's disease. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 20, p. 269-275, 2009.
- ARREDONDO, F; ECHEVERRY, C.; ABIN-CARRIQUIRY, J. A.; BLASINA, F.; ANTÚNEZ, K.; JONES, D. P.; GO, Y.M.; LIANG, Y. L.; DAJAS, F. After cellular internalization, quercetin causes Nrf2 nuclear translocation, increases glutathione levels, and prevents neuronal death against an oxidative insult. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 49, p. 738-747, 2010.
- AUGUSTO, D. E.; ÁLVAREZ, L.; COSTA, T. F. Actualización en hemorragia cerebral espontânea. **Medicina Intensiva**, v. 32, n. 6, p. 282-295, 2008.
- SHARMA, V.; MISHRA, M.; GHOSH, S.; TEWARI, R.; BASU, A.; SETH, P.; SEN, E. **Modulation of interleukin-1 β mediated inflammatory response in human astrocytes by flavonoids: Implications in neuroprotection. Brain Research Bulletin**, v. 73, p. 55-63, 2007.

ISHIGE, K.; SCHUBERT, D.; SAGARA, Y. **Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms.** *Free Radical Biology & Medicine*, v. 30, n. 4, p. 433-446, 2001.

DAJAS, F.; RIVERA-MEGRET, F.; BLASINA, F.; ARREDONDO, F.; ABIN-CARRIQUIRY, J. A.; COSTA, G.; ECHEVERRY, C.; LAFON, L.; HEIZEN, H.; FERREIRA, M.; MORQUIO, A. **Neuroprotection by flavonoids.** *Brazilian Journal of Medical and Biology Research*, v. 36, p. 1613-1620, 2003.

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.

DONNAN, G. A.; FISHER, M.; MACLEOD, M.; DAVIS, S. M. Stroke. *Lancet*, v. 371, p. 1612-1623, 2008.

LL, Zhang et al.; **Anti-inflammatory Effect of Mesenchymal Stromal Cell Transplantation and Quercetin Treatment in a Rat Model of Experimental Cerebral Ischemia.** 2016.

MORRIS et al.; **Avaliação dada memória espacial - Teste do labirinto aquático.** 1984

BEHLING, Estela Beatriz et al. **Flavonóide quercetina: aspectos gerais e Ações biológicas.** 2004.

NIJVELDT, R.J et al. **Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications.** *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 74, p. 418-425, 2001.

FORMICA, J. V.; REGELSON, W. **Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids.** *Food and Chemical Toxicology*, v. 33, n. 12, p. 1061-1080, 1995.

HAVSTEEN, B. H. **The biochemistry and medical significance of the flavonoids.** *Pharmacology & Therapeutics*, v. 96, p. 67-202, 2002.

Lei X, Chao H, Zhang Z, Lv J, Li S, Wei H, Xue R, Li F, Li Z. **Neuroprotective effects of quercetin in a mouse model of brain ischemic/reperfusion injury via anti-apoptotic mechanisms based on the Akt pathway.** *Mol Med Rep.* 12(3):3688-96, 2015

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

DIXON RA, HARRISON MJ. **Activation, structure, and organization of genes involved in microbial defense in plants.** *Adv Genet.* 1990; 28:165-234.

Y, Zhang et al. **Quercetin promotes neuronal and behavioral recovery by suppressing inflammatory response and apoptosis in a rat model of intracerebral hemorrhage.** 2015.

LLOYD-JONES, D.; ADAMS, H.P.; CARNETHON, M.; DE SIMONE, G.; FERGUSON, T. B.; FLEGAL, K.; FORD, E.; FURIE, K.; GO, A.; GREENLUND, K.; HAASE, N.;

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

HAILPERN, S.; HO, M.; HOWARD, V.; KISSELA, B.; KITTNER, S.; LACKLAND, D.; LISABETH, L.; MARELLI, A.; MCDERMOTT, M.; MEIGS, J.; MOZAFFARIAN, D.; NICHOL, G.; O'DONNELL, C.; ROGER, V.; ROSAMOND, W.; SACCO, R.; SORLIE, P.; STAFFORD, R.; STEINBERGER, J.; THOM, T.; WASSERTHIEL-SMOLLER, S.; WONG, N.; WYLIE-ROSETT, J.; HONG, Y. Heart disease and Stroke Statistics 2009 Update: **a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.** Circulation, v. 119, p. e71-87, 2009.