



AValiação DE UMA NOVA FORMULAÇÃO DE CURCUMINA EM MODELO EXPERIMENTAL DA INFLAMAÇÃO AGUDA

Gabriela Bataglini Araújo (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Gabriela Scomparim Goularte, Mariana de Almeida, Ciomar Aparecida Bersani Amado
e-mail: cabamado@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde/
Departamento de Farmacologia e Terapêutica - Maringá-PR.

Ciência Biológicas/Farmacologia

Palavras-chave: nanopartículas, edema de pata, processo inflamatório

Resumo:

A *Curcuma longa* apresenta diversas atividades biológicas já descritas na literatura, apesar disso, apresenta baixa solubilidade em água o que leva a uma baixa biodisponibilidade *in vivo*. A investigação de novos sistemas nanoparticulados que sejam capazes de melhorar a biodisponibilidade tem a perspectiva de tornar esse composto mais favorável ao seu uso na terapêutica. Neste contexto, o objetivo desse trabalho foi comparar o efeito da curcumina *in natura* (Cur) com a nanopartícula de curcumina conjugada ao polivinilpirrolidone (CurNano) na resposta inflamatória aguda. O modelo experimental empregado foi o edema de pata induzido por carragenina, utilizando ratos machos da linhagem Wistar. O tratamento dos ratos foi realizado com dose única, uma hora antes da indução do processo inflamatório. O edema de pata foi avaliado por pletismografia 1, 2 e 4 horas após a injeção de carragenina, e os resultados expressos como média \pm erro padrão da média. A Cur nas doses de 200 e 400mg/Kg e a CurNano nas doses de 25 e 50mg/Kg reduziram significativamente o edema da pata, porém a atividade da mieloperoxidase somente foi reduzida com a dose de 400mg/Kg de Cur e por todas as doses de CurNano.

Introdução

Atualmente existem fármacos utilizados para o alívio dos sinais e sintomas do processo inflamatório, entretanto, este arsenal terapêutico muitas vezes não modifica satisfatoriamente o processo patológico e podem causar efeitos adversos intensos. Assim, o uso de produtos naturais que apresentam



**FUNDAÇÃO
ARAUCÁRIA**

CNPq
Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico



PARANÁ

GOVERNO DO ESTADO
Secretaria da Ciência, Tecnologia
e Ensino Superior



efeitos terapêuticos favoráveis com menores efeitos adversos, vem ganhando maior atenção no tratamento das doenças inflamatória (Singh, 2007). Um produto natural que tem sido amplamente estudado é a curcumina, importante componente da *Curcuma longa* conhecida popularmente como açafrão. A Cur apresenta diversas atividades biológicas já descritas na literatura, dentre as quais destaca-se a atividade anti-inflamatória. Apesar dos efeitos biológicos da Cur serem promissores, ela apresenta baixa solubilidade em água o que leva a uma baixa biodisponibilidade *in vivo*. Segundo Li et al (2012) as nanopartículas conjugadas são uma interessante opção para o aumento da biodisponibilidade da Cur porque podem proporcionar maior penetração em membranas plasmáticas e maior capacidade de absorção pelo organismo, com um aumento da eficácia terapêutica. Assim, a investigação de novos sistemas nanoparticulados que sejam capazes de melhorar a biodisponibilidade da Cur tem a perspectiva de tornar esse composto mais favorável ao seu uso na terapêutica, particularmente em doenças inflamatórias. O objetivo do presente estudo foi investigar o efeito da Cur comparativamente ao da CurNano na resposta inflamatória aguda.

Materiais e métodos

A técnica utilizada para a preparação das nanopartículas foi nanoprecipitação / evaporação em etanol para obtenção das CurNano. A atividade anti-inflamatória foi avaliada em ratos machos da linhagem Wistar, pesando entre 200 e 220 g, utilizando o modelo de edema de pata induzido pela carragenina (Cg-200 µg/pata). Os animais foram mantidos sob temperatura controlada de 22°C e em ciclo claro/escuro de 12 horas, com água e ração *ad libitum*. O protocolo para os experimentos foi aprovado pela CEUA/UEM-Parecer nº5656300316). Os ratos (n=5) foram tratados por via oral, uma hora antes da indução do edema, com doses de 50, 200 e 400 mg/Kg ou CurNano nas doses de 12,5, 25 e 50 mg/Kg ou indometacina (Indo) na dose de 5 mg/Kg. A Cg (0,1 mL) foi injetada por via intradérmica em uma das patas posteriores dos ratos. A pata contralateral foi injetada com o mesmo volume de solução fisiológica (0,9%). O volume das patas foi determinado por pletismografia nos períodos de 1, 2 e 4 h após a aplicação de Cg. Após 4 horas da indução do edema de pata pela injeção de Cg, os animais foram eutanasiados, o tecido plantar foi retirado e colocado em tubo eppendorf contendo 0,6 mL de PBS 4 mM, pH 5,4. As amostras foram homogeneizadas em homegeneizador de Potter, centrifugadas à 6000xG à



FUNDAÇÃO
ARAUCÁRIA

CNPq
Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico



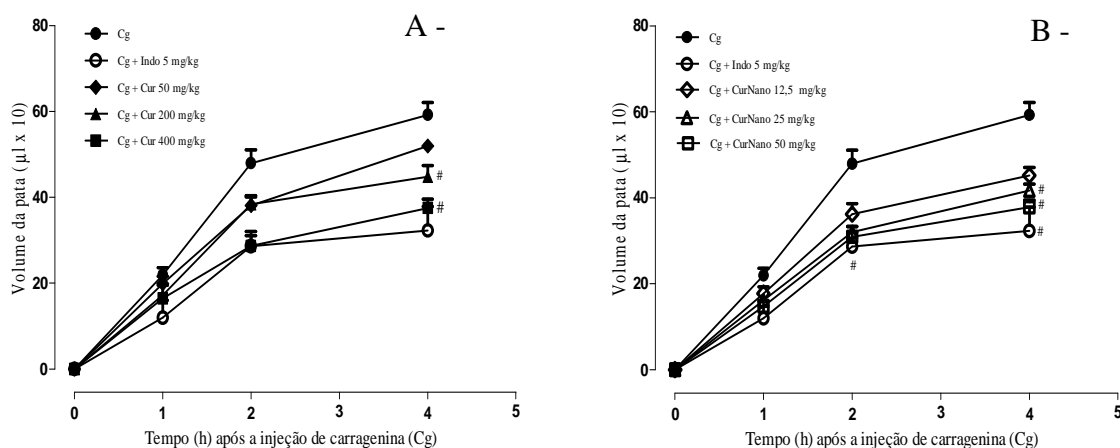
PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO
Secretaria da Ciência, Tecnologia
e Ensino Superior



4°C/15 min. O sobrenadante foi separado para determinação da atividade da mieloperoxidase (MPO), marcador indireto da migração de neutrófilos. Os resultados estão apresentados como média \pm erro padrão da média (E.P.M.) e os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de Tukey no GraphPadPrism 5.0®. $P < 0,05$ foi considerado como nível de significância.

Resultados e Discussão

A injeção de Cg causou um aumento bastante significativo no volume da pata dos ratos em todos períodos avaliados e aumentou a atividade da MPO. O tratamento com Cur nas doses de 200 e 400 mg/Kg reduziu significativamente o edema de pata na quarta hora após a injeção de Cg, quando comparado ao grupo controle (sem tratamento). A dose de 50 mg/Kg não modificou o desenvolvimento da resposta inflamatória. A atividade da MPO, aumentada pela Cg, somente foi reduzida com a dose de 400 mg/Kg de Cur. O tratamento dos ratos com a CurNano, nas doses de 25 e 50 mg/Kg reduziu significativamente o edema de pata na segunda e na quarta hora após indução do edema. Por outro lado, todas as doses de CurNano reduziram significativamente a atividade da MPO. O tratamento com Indo na dose de 5 mg/Kg causou uma redução significativa do edema de pata tanto na 2^o como na 4^o hora após a injeção de Cg, além de reduzir a atividade da MPO (fig.2).



FUNDAÇÃO
ARAUCÁRIA

CNPq
Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico



PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO
Secretaria da Ciência, Tecnologia
e Ensino Superior



Figura 1 –Efeito da Cur (A) e CurNano (B) sobre o desenvolvimento de edema de pata induzido por carragenina

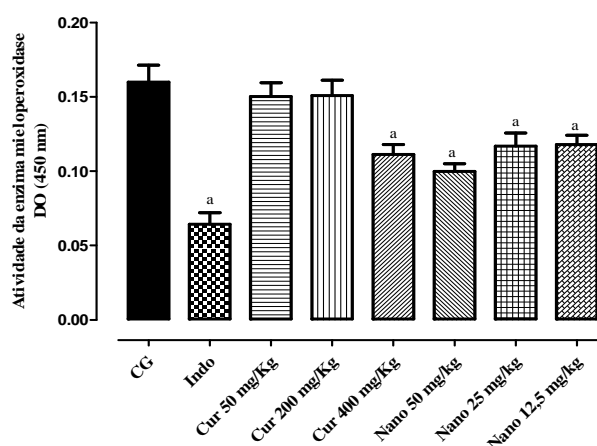


Figura 2 - Efeito da Cur e CurNano sobre a atividade da Mieloperoxidase

Conclusões

Os resultados mostraram que o tratamento com CurNano em dose 8 vezes menor que a Cur, provocou efeito inibitório similar no desenvolvimento da resposta inflamatória neste modelo experimental. Assim, os dados mostram evidências que o processo de nanoencapsulação melhora a biodisponibilidade da Cur.

Agradecimentos

Ao CNPq - UEM pelo apoio financeiro.

Referências

SINGH S, BASNIWAL R K, BUTTAR H S, JAIN V. Curcumin nanoparticles: preparation, characterization, and antimicrobial study. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 10, A-F, 2011.

LI X, NAN K, LI L, ZHANG Z, CHEN H. In vivo evaluation of curcumin nanoformulation loaded methoxy poly(ethyleneglycol)-graft-chitosan compositefilm for wound healing application. **Carbohydrate Polymers**, v. 88, 84–90, 2012.

