

EFEITO DO TRATAMENTO TARDIO COM O EXTRATO HIDROALCOÓLICO OBTIDO DA PRÓPOLIS EM CAMUNDONGOS COM ISQUEMIA CEREBRAL GLOBAL: ANÁLISE COMPORTAMENTAL

Carolina de Alencar Tedardi (PIBIC/FA/UEM), Gabriella Candido, Humberto Milani e
Rúbia Maria Monteiro Weffort de Oliveira (Orientador). E-mail: ra116881@uem.br

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

Área: Ciências da Saúde
Subárea: Farmacologia

Palavras-chave: extrato de própolis; OBACC; tratamento tardio.

RESUMO

A isquemia cerebral (IC) consiste na diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e é importante causa de mortalidade mundial. A farmacoterapia utilizada nas fases agudas e crônicas da IC são escassas. A própolis é uma substância com propriedades antitumorais, imunomoduladoras, antioxidantes e neuroprotetoras. Neste trabalho, investigou-se o efeito do extrato hidroalcoólico de própolis (EHP) em camundongos sujeitos a oclusão bilateral das artérias carótidas comuns (OBACC), 20 min, comparando tratamentos agudo e tardio. Administrou-se P188 (veículo) ou EHP/P188 nas doses de 50, 100 ou 150 mg/kg por 7 dias (tratamento subagudo), iniciado 1h após OBACC. Em outro experimento, administrou-se P188 ou EHP/P188 100 e 150 mg/kg do 3º ao 15º dia pós OBACC (tratamento tardio), por gavagem. Os animais, em ambos os experimentos, foram avaliados através de testes comportamentais durante 21 dias. Registraram-se as funções motoras, cognitivas e emocionais no campo aberto (CA), labirinto zero elevado (LZE), teste do labirinto em Y (LY) e teste de suspensão pela cauda (TSC). O tratamento agudo EHP/P188 150 mg/kg resultou em um aumento no tempo gasto nos braços abertos do LZE por camundongos OBACC em comparação aos controles, indicando os efeitos de tipo ansiolítico do tratamento. E EHP/P188 150 mg/kg diminuiu comportamentos semelhantes ao desespero de camundongos isquêmicos no TSC, indicado pelo aumento na latência e diminuição no tempo de imobilidade comparado aos controles isquêmicos. O tratamento tardio com EHP não produziu efeitos comportamentais significativos. Esses achados sugerem que o tratamento subagudo com o EHP/P188 150 mg/kg pode exercer proteção em camundongos com OBACC.

INTRODUÇÃO

As doenças isquêmicas do cérebro compõem a terceira maior causa de óbitos e a primeira em sequelas neurológicas no mundo (JOHNSON et al., 2016). A isquemia cerebral (IC) é definida como diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) a um

limiar crítico que propaga dano cerebral, podendo ocorrer mediante dois mecanismos principais: i) a oclusão de uma artéria cerebral (acidente vascular encefálico – AVE), que leva a redução do FSC em uma específica região do cérebro, ou, ii) parada cardíaca, com redução global do FSC. Em ambas situações, disfunções neuropsicológicas e déficits de memória são as principais consequências observadas no paciente (FERNANDES et al., 2008).

A própolis, conhecida como cola de abelha, é produzida pelas abelhas na construção e manutenção de suas colmeia, é um medicamento tradicional com uma longa história no Leste Europeu e no Brasil e seus componentes possuem uma série de propriedades biológicas e farmacológicas importantes, incluindo atividade antitumoral, imunomoduladora, antiinflamatória, antioxidante, anticarcinogênica, antivirais, antimicrobianas, e neuroprotetoras (ALKIS et al., 2015). Evidências experimentais indicam que a própolis pode apresentar propriedades neuroprotetoras em diversas condições, incluindo processos isquêmicos.

Certamente há um interesse nas propriedades da própolis para a saúde, sendo que na IC é importante definir em que momento a própolis apresentaria efeitos benéficos sobre a recuperação funcional. Por isso, o objetivo deste estudo foi investigar os efeitos comportamentais do tratamento subagudo (iniciados em 1 hora) ou tardio (iniciados em 3 dias) da administração de extrato hidroalcoólico de própolis (EHP) em camundongos submetidos à oclusão bilateral das artérias carótidas comuns (OBACC).

MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Maringá (CEUA nº 9665110422). Camundongos C57BL/6 machos foram submetidos a OBACC por 20 minutos. O presente estudo consistiu em dois experimentos. Primeiro, investigar o efeito da administração aguda do EHP. Os animais receberam P188 (veículo) ou EHP/P188 nas doses de 50, 100 ou 150 mg/kg durante 7 dias (tratamento subagudo), com início 1h após OBACC. Em segundo experimento, os animais isquêmicos foram divididos em três grupos experimentais, para avaliar o efeito da administração tardia de EHP. Animais receberam P188 ou EHP/P188 100 e 150 mg/kg do dia 3 ao dia 15 após OBACC (tratamento tardio), por gavagem. Os animais, em ambos os experimentos, foram avaliados por meio de uma bateria de testes comportamentais durante 21 dias. As funções motoras, cognitivas e emocionais foram registradas no campo aberto (CA) e labirinto zero elevado (LZE), dia 7, teste do labirinto em Y (LY), dia 15 e teste de suspensão pela cauda (TSC), dia 21. Os dados foram analisados por ANOVA seguido de Teste *post hoc* de Tukey.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Efeitos do EHP no CA

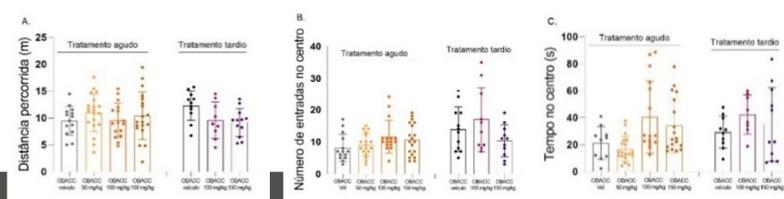


Figura 1. Gráficos representativos obtidos no teste comportamental CA. **(A)** Distância percorrida (m), **(B)** Número de entradas no centro e **(C)** Tempo no centro (s). As colunas representam as médias e as barras os erros padrão das médias (EPM).

Em relação aos grupos isquêmicos, a ANOVA não detectou diferença significativa no tempo no centro (figura 1C), distância percorrida (figura 1A) e entradas no centro (figura 1B).

Efeitos do EHP no LY

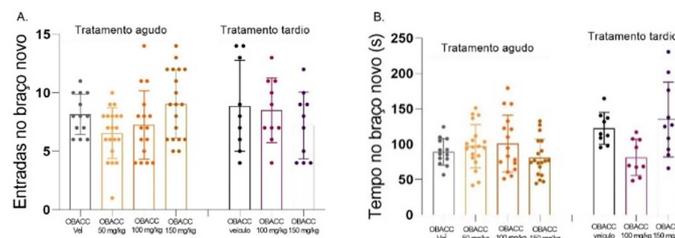


Figura 2. Gráficos representativos obtidos no teste comportamental LY. **(A)** Entradas no braço novo e **(B)** Tempo no braço novo. As colunas representam as médias e as barras os erros padrão das médias (EPM).

Quanto aos grupos isquêmicos, a ANOVA não detectou diferença significativa nas entradas (figura 2A) e no tempo no braço novo (figura 2B).

Efeitos do EHP no LZE

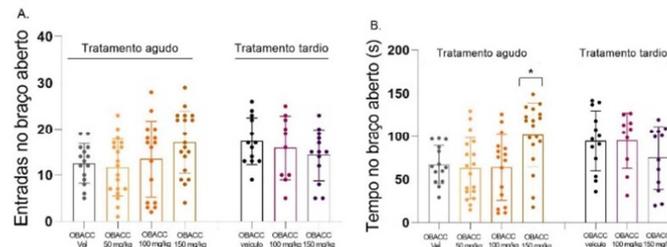


Figura 3. Gráficos representativos obtidos no teste comportamental ZE. **(A)** Entradas nos braços abertos e **(B)** Tempo nos braços abertos (s). As colunas representam as médias e as barras os erros padrão das médias (EPM). * $p < 0.05$ (ANOVA seguida do teste de Tukey).

A ANOVA detectou diferença significativa no tempo nos braços abertos do tratamento agudo, na dose de EHP 150 mg/kg em comparação ao OBACC veículo ($F_{3,62} = 5,17$; $p < 0,003$; figura 3B).

Efeitos do EHP no TSC

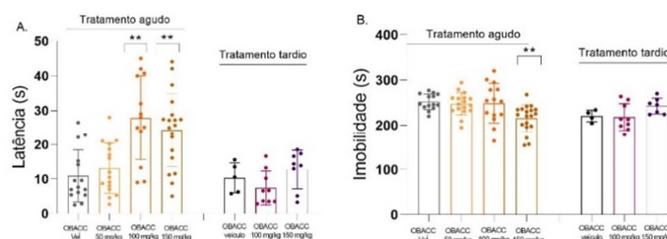


Figura 4. Gráficos representativos obtidos no teste comportamental SC. **(A)** Latência (s) e **(B)** Tempo de imobilidade (s). As colunas representam as médias e as barras os erros padrão das médias (EPM). ** $p < 0.001$ (ANOVA seguida do teste de TUkey).

Para o tratamento agudo, a ANOVA detectou diferença significativa na latência ($F_{3,59} = 11,17$; $p < 0,0001$; figura 4A), nas doses de 100 e 150 mg/Kg do EHP em comparação ao OBACC veículo e no tempo de imobilidade ($F_{3,60} = 5,63$; $p = 0,002$; figura 4B) na dose de 150 mg/Kg em comparação à OBACC veículo. Não houve diferenças significativas com o tratamento tardio ($p > 0.05$).

O tratamento agudo EHP/P188 150 mg/kg resultou em um aumento no tempo gasto nos braços abertos do LZE por camundongos OBACC em comparação aos controles, indicando os efeitos do tipo ansiolítico do tratamento. Além disso, EHP/P188P 150 mg/kg diminuiu comportamentos de desespero comportamental de camundongos isquêmicos no TSC, indicado por um aumento na latência e uma diminuição no tempo de imobilidade quando comparado aos controles isquêmicos. O tratamento tardio com EHP não produziu efeitos comportamentais significativos em camundongos com OBACC.

CONCLUSÕES

O tratamento tardio com P188/EHP não alterou o desempenho comportamental de camundongos com OBACC. Esses achados sugerem que o tratamento subagudo com P188/EHP 150 mg/kg pode exercer mecanismos protetores em camundongos com OBACC.

AGRADECIMENTOS

PIBIC/UEM, Fundação Araucária.

REFERÊNCIAS

ALKIS, H. E. et al. Neuroprotective effects of propolis and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on the radiation-injured brain tissue (neuroprotective effects of propolis and CAPE). **International Journal of Radiation Research**, v. 13, n. 4, p. 297–303, 1 out. 2015.

FERNANDES, J. S. et al. Long-term treatment with fish oil prevents memory impairments but not hippocampal damage in rats subjected to transient, global cerebral ischemia. **Nutrition Research**, v. 28, n. 11, p. 798–808, nov. 2008.

JOHNSON, W. et al. Stroke: A global response is needed. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 9, p. 634A-635A, 2016.