

ESTUDO SOBRE A ANTINOCICEPÇÃO PROMOVIDA PELA INGESTÃO DE CURCUMINA NAS DOSES DE 20, 40 E 80 MG/KG

Data de aceite: 01/09/2023

Adrielly Sousa Guimarães

Laboratório de Neuropsicobiologia Experimental e Toxicologia, Núcleo de Pesquisa e Apoio Didático em Saúde (NUPADS) do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)
Sinop, Mato Grosso, Brasil.

Carolina Lima Lopes

Laboratório de Neuropsicobiologia Experimental e Toxicologia, Núcleo de Pesquisa e Apoio Didático em Saúde (NUPADS) do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)
Sinop, Mato Grosso, Brasil.

Matheus Fontes Moreira Conceição

Laboratório de Neuropsicobiologia Experimental e Toxicologia, Núcleo de Pesquisa e Apoio Didático em Saúde (NUPADS) do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)
Sinop, Mato Grosso, Brasil.

Elaine Dione Venega da Conceição

Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)
Sinop, Mato Grosso, Brasil.

Ricardo de Oliveira

Laboratório de Neuropsicobiologia Experimental e Toxicologia, Núcleo de Pesquisa e Apoio Didático em Saúde (NUPADS) do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)
Sinop, Mato Grosso, Brasil.
Instituto de Neurociências e Comportamento (INeC)
Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

RESUMO: A Curcuma longa, popularmente conhecida como açafrão da terra, é uma planta herbácea, originária da Ásia, da qual se extrai a curcumina, um princípio ativo que possui alta capacidade terapêutica. Ensaios clínicos demonstraram o efeito analgésico dos curcuminóides em diversas condições, tais como osteoartrite e artrite reumatoide em atividade. Outros estudos comprovaram atenuação da dor pós-cirúrgica crônica, dor oncológica e dor visceral. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi investigar o potencial efeito antinociceptivo da curcumina, quando administrada nas doses de 20, 40 e 80 mg/Kg em animais. Para tanto, foram utilizados 24 ratos Wistar, machos, com peso entre 200-300 gramas,

sob livre dieta e ingestão hídrica. O projeto está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, tendo sido aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)-UFMT – Protocolo: Nº 23108.020304/2021-23. Para o experimento, os ratos foram separados em quatro grupos (n=6) e submetidos à determinação da linha de base por meio do teste de retirada de cauda, utilizando o analgesímetro (Insight, Tail-Flick). Posteriormente, administrou-se via oral por meio de gavagem, a curcumina nas doses de 20, 40 e 80 mg/Kg em cada grupo e o veículo em outro. Após o pré-tratamento com as substâncias, os limiares nociceptivos foram mensurados nos tempos de 15, 30, 40 e 60 minutos, fornecendo a base de dados para a verificação do efeito analgésico da curcumina através da análise de variância de duas vias (Two-Way ANOVA) seguido do teste de Post-hoc de Bonferroni. Os resultados demonstraram que a ingestão de curcumina causou um efeito antinociceptivo dose-dependente, pois elevou a latência de retirada de cauda de modo diferente para cada dose administrada. Na dose de 80 mg/Kg houve aumento do limiar nociceptivo em todos os tempos quando comparado ao grupo controle. A dose de 40 mg/Kg apresentou aumento nos tempos 15, 30 e 60 minutos, enquanto a dose 20 mg/Kg apenas gerou antinocicepção 60 minutos após a ingestão da curcumina. A administração do princípio ativo da Curcuma longa, a curcumina, possui efeito antinociceptivo, principalmente quando administrada na dose de 80 mg/Kg. A partir disso, podemos considerar que a curcumina é um composto natural que age na atenuação da dor e possui poucos efeitos adversos, tornando-a uma possível alternativa para uso clínico.

PALAVRAS-CHAVE: Antinocicepção; Curcumina; Analgesia

ABSTRACT: Curcuma longa, popularly known as saffron of the earth, is a herbaceous plant, originally from Asia, from which curcumin is extracted, an active principle that has a high therapeutic capacity. Clinical trials have demonstrated the analgesic effect of curcuminoids in a variety of conditions, such as osteoarthritis and active rheumatoid arthritis. Other studies have proven attenuation of chronic post-surgical pain, cancer pain and visceral pain. Thus, the objective of this work was to investigate the potential antinociceptive effect of curcumin, when administered at doses of 20, 40 and 80 mg/Kg in animals. For that, 24 male Wistar rats, weighing between 200-300 grams, on free diet and fluid intake were used. The project complies with the Ethical Principles in Animal Experimentation, having been approved by the Committee on Ethics in the Use of Animals (CEUA)-UFMT - Protocol: No. 23108.020304/2021-23. For the experiment, the rats were separated into four groups (n=6) and subjected to baseline determination through the tail flick test, using an analgesimeter (Insight, Tail-Flick). Subsequently, curcumin was administered orally via gavage at doses of 20, 40 and 80 mg/Kg in each group and the vehicle in another. After pre-treatment with the substances, the nociceptive thresholds were measured at 15, 30, 40 and 60 minutes, providing the database for verifying the analgesic effect of curcumin through the two-way analysis of variance (Two-Way ANOVA) followed by the Bonferroni Post-hoc test. The results showed that curcumin ingestion caused a dose-dependent antinociceptive effect, as it increased the tail-flick latency differently for each administered dose. At a dose of 80 mg/Kg, there was an increase in the nociceptive threshold at all times when compared to the control group. The 40 mg/Kg dose showed an increase at 15, 30 and 60 minutes, while the 20 mg/Kg dose only generated antinociception 60 minutes after curcumin ingestion. The administration of the active principle

of Curcuma longa, curcumin, has an antinociceptive effect, especially when administered at a dose of 80 mg/Kg. From this, we can consider that curcumin is a natural compound that acts to alleviate pain and has few adverse effects, making it a possible alternative for clinical use.

KEYWORDS: Antinociception; Curcumin; Analgesia

1 | INTRODUÇÃO

A Cúrcuma Longa, conhecida também por Açafrão da Terra, da família zinberacea, contém inúmeros princípios ativos, com destaque para a curcumina, um relevante antioxidante e anti-inflamatório (Priya et al., 2012; Macedo; Carneiro; 2020). Constituída por compostos curcuminoides – bisdesmetoxicurcumina, curcumina, desmetoxicurcumina – responsáveis pela coloração amarelada; óleo essencial, responsável pelo aroma; resina; carbinol; sais de potássio; amido; polissacarídeos (A, B, C e D); açúcares; dentre outros. Vale ressaltar que, dentre seus constituintes, a curcumina é a principal substância ativa (Marchi et. al., 2016) e o efeito que desencadeia depende em parte, da via a qual é administrada (Sueth-Santiago et. al., 2015). Não obstante, pesquisas relatam que a curcumina possui efeito analgésico na dor neuropática (Zhao et.al., 2012; Banafshe et al., 2014), na hérnia de disco (Xiao et al., 2017), dor no câncer (Anand et al., 2008) e na dor visceral (Motaghinejad et al., 2015). A antinocicepção promovida pela curcumina parece ser modulado através de um sistema opioide (Banafshe et al., 2014), pois esse efeito analgésico foi revertido através da administração de antagonistas inespecíficos e específicos para receptores opioides do tipo μ e delta em modelo experimental de dor mecânica e térmica (Zhao et.al., 2012; Motaghinejad et al., 2015).

2 | METODOLOGIA

2.1 Animais

Para o projeto, foram utilizados 24 ratos Wistar, machos, com peso entre 200-250 gramas, provenientes do Biotério Central do Campus da UFMT- Cuiabá. Os ratos foram armazenados e mantidos em gaiolas individuais, sendo a eles permitido o livre acesso à água e comida, durante o tempo de experimento. O projeto está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal, adotados pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), tendo sido aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)-UFMT – Protocolo: N° 23108.020304/2021-23.

2.2 Tratamento com a curcumina

A curcumina (Sigma-Aldrich®-C1386) foi administrada via oral por meio de gavagem, nas doses de 20, 40 e 80 mg/Kg.

2.3 Testes Nociceptivos

A análise dos testes analgésicos foi realizada por meio do teste de retirada de cauda e utilizou para isso um equipamento que mede o grau de analgesia, o analgesímetro (Insight, Tail-Flick). O animal foi colocado em um contensor e sua cauda posicionada em um sensor com fonte de calor. Foi aumentada gradativamente a calorimetria até o animal retirar a cauda do sensor da fonte de calor, momento o qual o estímulo térmico foi automaticamente interrompido.

A linha de base foi definida mediante o ajuste da intensidade do calor, a fim de obter três latências consecutivas de retirada de cauda (LRC), registradas em intervalos de 5 min., que estejam na margem de 2,5 a 3,5 segundos. Essa etapa foi realizada antes da administração da curcumina e a média de três LRC determinaram a linha de base. Após 15, 30, 40, 60 minutos da ingestão da curcumina ou do veículo, foi estabelecido o limiar nociceptivo.

2.4 Procedimento

Em grupos independentes (N=6), os ratos foram submetidos à determinação da linha de base e posteriormente foi administrado a curcumina nas doses de 20, 40 e 80 mg/Kg ou o veículo por meio de gavagem, e os limiares nociceptivos foram mensurados nos tempos 15, 30, 40 e 60 minutos após o pré-tratamento.

2.5 Análise estatística

Para análise do efeito antinociceptivo da curcumina foi utilizada a análise de variância de duas vias (Two-Way ANOVA) seguido do teste Post-hoc de Bonferroni.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados demonstram que a ingestão de curcumina causou um efeito antinociceptivo dose-dependente, pois elevou a latência de retirada de cauda de modo diferente para cada dose administrada (Figura 1), De acordo com a análise de variância de duas vias (Two-Way ANOVA), houve diferença estatisticamente significativa no tratamento [$F(1, 10) = 37.02$; Bonferroni: $P=0,0001$] e na interação tratamento x tempo [$F(6, 60) = 7.235$; Bonferroni: $P<0,0001$], demonstrando, assim, o efeito antinociceptivo da curcumina. Na dose de 80 mg/Kg houve aumento do limiar nociceptivo em todos os tempos quando comparado ao grupo controle. A dose de 40 mg/Kg apresentou aumento nos tempos 15, 30 e 60 minutos, enquanto a dose 20 mg/Kg apenas gerou antinocicepção 60 minutos após a ingestão da curcumina.

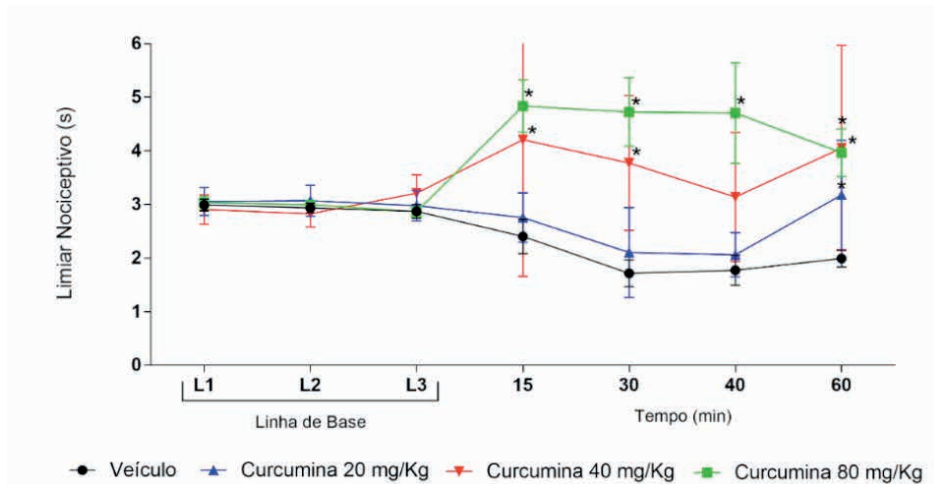


Figura 1: Efeito da antinociceção promovida pela ingestão de curcumina (20mg /Kg, 40mg /Kg e 80mg /Kg). Os dados foram apresentados como média \pm E.P.M. *, diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$), em relação ao grupo tratado com veículo por gavagem e de acordo com a análise de variância de duas vias (Two-Way – ANOVA), seguido do teste de post-hoc de Bonferroni.

De fato, pesquisas relatam que a curcumina possui efeito analgésico na dor neuropática (Zhao et.al., 2012; Banafshe et al., 2014), na hérnia de disco (Xiao et al., 2017), na dor no câncer (Anand et al., 2008) e na dor visceral (Motaghinejad et al., 2015). A curcumina pode atenuar a sensação da dor no teste de movimento da cauda e na dor visceral provocada por ácido acético, por meio de injeção intraperitoneal. Entretanto, os mecanismos que levam a essa antinociceção não são tão evidentes. Além disso, o uso de curcumina oral de maneira crônica atenua a dor na córnea, com o uso concomitante ou ausência de morfina, uma vez que a curcumina potencializa o efeito analgésico da morfina. Também há relatos de que o sistema opioide analgésico endógeno está envolvido nas propriedades de analgesia induzida em ratos, pela curcumina. (Zhao et.al., 2012; Motaghinejad et al., 2015). No presente estudo, a ingestão de curcumina causou um efeito antinociceptivo dose-dependente, pois elevou a latência de retirada de cauda de modo diferente para cada dose administrada, sendo a dose mais efetiva de 80 mg/kg, sendo assim, um composto natural que age na atenuação da dor, tornando-a uma possível alternativa para uso clínico.

REFERÊNCIAS

ANAND, P.; SUNDARAM, C.; JHURANI, S.; KUNNUMAKKARA, A.B.; AGGARWAL, B.B. Curcumin and cancer: an “old-age” disease with an “age-old” solution. Anand P1, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. **Cancer Letters**. v. 267, p. 133-164, 2008

BANAFSHE, H. R. HAMIDI, G. A.; MAHDINOUREDDINI, S.M.M.; MIRHASHEMI, S. M.; MOKHTARI, R.; SHOFERPOUR, M. Effect of curcumin on diabetic peripheral neuropathic pain: possible involvement of opioid system. **European Journal Pharmacology**, v. 723, p. 202–206, 2014.

CARNEIRO, J.; MACEDO, D.; Cúrcuma: princípios ativos e seus benefícios para a saúde. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**: Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício, São Paulo, v. 14, ed. 87, p. 632-640, 2020. DOI ISSN 1981-9919.

MARCHI, J. P.; TEDESCO, L.; MELO, A. da C.; FRASSON, A. C.; FRANÇA, V. F.; SATO, S. W.; LOVATO, E. C. W. Curcuma longa L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais. **Arq. Cienc. Saúde UNIPAR**, Umuarama, v. 20, n. 3, p. 189-194, set./dez. 2016.

MOTAGHINEJAD, M.; BANGASH, M.Y.; HOSSEINI, P.; KARIMIAN, S.M.; MOTAGHINEJAD, O. Attenuation of morphine withdrawal syndrome by various dosages of curcumin in comparison with clonidine in mouse: possible mechanism. **Iran Journal Medicine Science**. V. 40, p. 125–132, 2015.

PRIYA, R., PRATH, A., RAGHU, K. G., NIRMALA MENON, A. (2012) Chemical composition and in vitro antioxidative potential of essential oil isolated from *Curcuma longa* L. leaves. Asian Pacific, **Journal of Tropical Biomedicine**, S695-S699.

SUETH-SANTIAGO, Vitor *et al.* Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspeções sobre química e atividades biológicas. **Revista Química Nova**, [s. l.], v. 38, 5 mar. 2015. DOI <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150035>.

XIAO, L.; DING, M.; FERNANDEZ, A.; ZHAO, P.; JIN, L.; LI, X. Curcumin alleviates lumbar radiculopathy by reducing neuroinflammation, oxidative stress and nociceptive factors. **Eur Cell Mater.**; v. 33: p. 279–293, 2017.

ZHAO, X.; YING, X.; QING, Z.; CHANG-RUI, C.; AI-MING, L.; ZHI-LI, H., Curcumin exerts antinociceptive effects in a mouse model of neuropathic pain: Descending monoamine system and opioid receptors are differentially involved. **Neuropharmacology**, v. 62, p. 843- 854, 2012.