UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
FACULDADE DE BIOMEDICINA

**JULIANY DE SOUZA GEMAQUE**

# ESTUDO DE *Cissus sicyoides L.* (Cipó-pucá) COMO NEUROPROTETOR NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUEMICO: REVISÃO DE LITERATURA

Orientador (a): Prof. Msc.RÔMULO AUGUSTO FEIO FARIAS

Belém-Pará
2017

**JULIANY DE SOUZA GEMAQUE**

# ESTUDO DE *Cissus sicyoides L. (*Cipó-pucá) COMO NEUROPROTETOR NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUEMICO: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Biomedicina da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Orientador (a): Prof. Msc. Romulo Augusto Feio Farias

BELÉM-PARÁ

2017

**JULIANY DE SOUZA GEMAQUE**

# ESTUDO DE *Cissus sicyoides L.* (Cipó-pucá) COMO NEUROPROTETOR NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUEMICO: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Biomedicina da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina, aprovado com o conceito **BOM.**

**BANCA EXAMINADORA**

Orientador (a): Prof. Msc. Rômulo Augusto Feio Farias – ICB – UFPA

Avaliador 1: Profª Dr. Vanessa Joia Mello – ICB- UFPA

Avaliador 2: Prof. Dr Moises Hamoy – ICB- UFPA

BELÉM-PARÁ

2017

**EPÍGRAFE**

*Eu, filho do carbono e do amoníaco,*
*Monstro de escuridão e rutilância,*
*Sofro, desde a epigênesis da infância,*
*A influência má dos signos do zodíaco.*
*(Augusto dos Anjos)*

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a todos que de alguma forma contribuíram direta ou indiretamente para a realização dele, principalmente a Deus, à minha família, minha mãe e melhor amiga, orientador, amigos e ao meu amado noivo.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, pela força e inspiração. Pela vida, por todos os livramentos, auxílios e por ter colocado pessoas incríveis em meu caminho. Durante toda a caminhada da minha vida foi e sempre será meu porto seguro. Sem ele nunca teria chego até aqui, e em nome dele irei muito mais adiante.

Ao meu orientador Romulo, por toda paciência, incentivo, apoio moral e por lutar ao meu lado. Sempre me auxiliando quando necessitei, apesar do pouco tempo para a conclusão teve paciência e carinho em me ajudar.

A incrível mulher a quem Deus escolheu para ser minha mãe. Aquela que sempre esteve ao meu lado amando, torcendo, incentivando, cuidando, lutando e sofrendo ao meu lado, assim como sempre esteve em minhas vitórias. Aquela que chorou comigo e orou por mim todas as noites. A ela meu eterno amor e gratidão. Essa vitória é nossa!

Ao meu tio Aldo que sempre acreditou e incentivou meu crescimento, entrei na universidade por fruto de seu trabalho e sacrifício. Aquele que mesmo sem demonstrar afeto com palavras, me mostrou como demonstrar amor e incentivo nos pequenos detalhes.

A minha tia Jaciara, por todo incentivo, carinho, apoio e amor. Agradeço por acreditar e torcer ao seu modo, me ajudar quando eu nem imaginava. Obrigada por torcer por mim e sempre me auxiliar quando necessitei.

Aos meus avós José Dantas e Idelmira, amores da minha vida, que sempre me amaram e cuidaram como filha. Torceram e incentivaram cada um a seu modo. Meu amor a eles.

Ao professor Francisco, por sempre me auxiliar quando precisei, me ajudando não somente como professor e diretor da faculdade, mas como um amigo que entendeu e ajudou a resolver problemas.

Aos meus amigos da turma de 2012 Giuliana, Filipe, Natasha, Marcella, Eliany e Ruhan, ao lado de vocês a caminhada se tornou menos árdua. Obrigada pelos risos, por entenderem minhas piadas de nerd, por estarem nos momentos mais importantes, assim como nos mais difíceis, por serem parceiros e acreditarem em meu potencial.

Aos novos amigos da turma de 2013 Thayanne, João, Fabiana e Jéssica Diana. Obrigada por me acolherem, me fazer sentir querida e em casa. Thay, obrigada por sua parceria no HUJBB. João, Fabi e Diana, obrigada pelo apoio e parceria no Hemopa. Os fardos se tornaram mais leves ao lado de vocês. Profissionais incríveis com quem tive a honra de trabalhar.

Por último, mas não menos importante, ao meu noivo Ruan Ribeiro, por ser meu apoio em momentos difíceis. Agradeço a Deus por sua vida, por teres chego e ser tão crucial para o término desta faculdade. Obrigada pelo amor, carinho, paciência e cuidado, por sempre acreditar que eu seria capaz e nunca deixar meu lado mesmo quando quis ficar sozinha. Minha eterna gratidão e amor. Juntos!

## RESUMO

A espécie *Cissus sicyoides L.* pertence ao gênero *Cissus,* dentro da extensa família *Vitaceae,* esta planta apresenta diversos compostos de potencial terapêutico. É amplamente utilizada na medicina popular para o tratamento de diversas desordens. Apresenta potencial antimicrobiano, antinflamatório, antidiabético, entre outros.

Em sua composição foram encontrados flavonoides que são compostos polifenóicos, que tem como grande propriedade o combate a radicais livres.

Diversas patologias estão associadas a larga produção de radicais livres. Radicais livres são de extrema importância no processo de envelhecimento celular, o organismo possui mecanismos para manter a regulação nos níveis de radicais livres, desordens como o Acidente Vascular cerebral isquêmico proporcionam uma desregulação nestes mecanismos, levando a geração de estresse oxidativo e assim a acentuada morte celular na área afetada.

Flavonoides, em especial, possuem o potencial de sequestro de radicais livres, assim como ação em processos inflamatórios.

O conhecimento sobre mecanismos e compostos presentes em plantas de fácil acesso na região amazônica apontam um norte para o tratamento de doenças que afetam a população. O objetivo deste trabalho foi descrever alguns dos mecanismos encontrados em um AVC isquêmico e um dos principais compostos de significado clinico que está presente em *Cissus sicyoides L.* Como base para estudos futuros dentro deste assunto.


**Palavras- Chave:** Acidente vascular cerebral; *Cissus sicyoides*; Flavonoides; Diabetes; Antiifnflamatório.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPA- a- amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol

ATP- Adenosina Trifosfato

AVC- Acidente Vascular Cerebral

DM- Diabetes Mellitus

ERO- Espécies Reativas de Oxigênio

NADPH- Dinucleotídeo de adenina nicotinamida fosfato reduzido

NMDA- N-metil-D-aspartato

NO- Oxido Nítrico

OMS- Organização Mundial da Saúde

# SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO ..... 7
2. OBJETIVOS ..... 9
2.1. Objetivo Geral ..... 9
2.2. Objetivos Específicos ..... 9
3. JUSTIFICATIVA ..... 10
4. METODOLOGIA ..... 11
*5.* FAMÍLIA VITACEAE E GÊNERO *Cissus* ..... 12
5.1. *Cissus sicyoides* L. ..... 12
5.1.1. FLAVONÓIDES ..... 14
5.1.2. POTENCIAL ANTIDIABÉTICO ..... 15
5.1.3. POTENCIAL ANTINFLAMATÓRIO ..... 16
5.2. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ..... 16
5.2.1. Epidemiologia ..... 16
5.2.2 Tipos de AVC e classificação ..... 17
5.2.3. Fisiopatologia do AVC isquêmico ..... 17
5.2.4. Excitotoxicidade por Glutamato ..... 18
5.2.5. Estresse oxidativo ..... 18
5.2.6. Processo Inflamatório ..... 19
6. CONCLUSÃO ..... 20
7. GLOSSÁRIO ..... 21
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... 22

## 1. INTRODUÇÃO

Diversos estudos utilizando plantas comumente aplicadas na medicina popular tem demonstrado a presença de mecanismos farmacológicos que podem atuar em diversas patologias.

A família *Vitaceae* é composta por espécies apresentando estruturas morfológicas como: Lianas, podendo ser lenhosas ou herbáceas, em determinados casos podem apresentar-se como arbustos ou árvores, sendo dioicas ou monoicas. Esta família possui em torno de 15 gêneros que estão distribuídos em diversas localidades do globo, suas principais áreas de ocorrência são nos continentes: Africano, Americano e Sudeste asiático. Áreas de mata, desertos, savanas, vegetação de ribeira, áreas de alagamento e vegetação de altitude são onde se apresentam. Como um dos representantes de família *Vitaceae* no Brasil, encontra-se o gênero *Cissus L* (LOMBARDI, 2002).

O gênero *Cissus L.* dentro da família *Vitaceae,* apresenta o maior número de espécie, composto por aproximadamente 400 espécies. Estudos realizados com espécies da família apontaram ações farmacológicas de importância significativa. Na espécie *Cissus quadrangulares L.* foi observada ação antioxidante e antimicrobiana (LOMBARDI, 2002; MURTHY, 2003; SILVA, 2007).

A espécie *Cissus sicyoides L.* possui diversas denominações dependo da região onde é utilizada. Podendo ser chamada de insulina vegetal, anil trepador, cipó-pucá, tinta dos gentios e uva-brava (SILVA, 1996; CORREA, 1969; COSTA, 1990). Esta planta se apresenta como um arbusto escandescente com gavinhas opostas as folhas e raízes aéreas que podem atingir muitos centímetros. Folhas simples, que possuem contorno de formato ovalado, ápice acuminado, margem ondulada e composta por partes pontiagudas originados nas projeções secundárias externas da folha. Sua inflorescência é do tipo cimosa constituídas de umbela[1] de dicásio[2] formada por flores hermafroditas. O fruto é uma baga[3] azul anil, que possui aproximadamente 1cm de diâmetro e composto por uma única semente (SILVA, 1996).

É amplamente utilizado na medicina popular contra reumatismo e no tratamento de abscessos, também no tratamento de epilepsia e acidente vascular cerebral. Em estudo foi observada ação anticonvulsivante (CORREA, 1969; TOLEDO, 1983; ESTEVES, 1986; ELISABETSKY, 1988; TROTTA, 1989). No pigmento presente nos frutos foram encontradas antocianinas (TOLEDO, 1983). Nos extratos obtidos com as partes aéreas da planta foram encontrados: aminoácidos, proteínas, alcaloides e flavonoides (MOURA, 1986; BELTRAME, 2001).

Em determinadas patologias, como no acidente vascular cerebral (AVC) os eventos levam a desordens nos eventos fisiológicos do organismo. Um dos eventos que ocorrem é a alta liberação de radicais livres, uma vez que a presença de antioxidantes não é suficiente para combater essa elevação.

Doenças vasculares são as principais causas de morte no mundo, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), O AVC é a segunda maior causa de morte e incapacitação no globo. Em torno disso buscam-se alternativas para a prevenção, auxilio no tratamento e promoção da recuperação de indivíduos que foram acometidos por essa doença.

O AVC pode ser classificado em dois tipos: Hemorrágico e Isquêmico. O AVC hemorrágico ocorre devido ao rompimento de um vaso intracraniano, o conteúdo extravasa para o tecido cerebral, gerando assim complicações para o funcionamento correto do encéfalo. O Acidente vascular de maior incidência é o AVC isquêmico, representa cerca de 80% dos casos (PAGNUSSAT, 2009; MAIA, 2012).

Durante um evento isquêmico ocorre a obstrução de um vaso cerebral, assim região atingida fica sem receber satisfatoriamente o suprimento de oxigênio e glicose. A falta de suprimento sanguíneo gera processos patológicos para o organismo, estes processos são: perda da homeostase, excitotoxicidade, estresse oxidativo, resposta inflamatória e apoptose/necrose (MAIA, 2012).

O conhecimento a respeito de uma planta facilmente encontrada na região, assim como níveis de toxicidade para o organismo e possíveis mecanismos de ação em patologias, associado ao conhecimento de uma desordem com grande ocorrência no mundo nos auxilia a abrir caminhos para estudos futuros com aplicações diretas.

# 2. OBJETIVOS

## 2.1. Objetivo Geral

Agrupar um conjunto de informações com base nas produções científicas nacionais e internacionais, associando os efeitos já conhecidos da espécie vegetal Cissus sicyoides em diversas patologias e principalmente avaliar um possível mecanismo de ação na fisiopatologia do Acidente Vascular Cerebral isquêmico.

## 2.2. Objetivos Específicos

- Correlacionar os compostos químicos produzidos pelo *Cissus sicyoides* com os eventos terapêuticos.

- Descrever, através da literatura, os possíveis mecanismos de interação existentes entre compostos encontrados e a fisiopatologia abordada;

## 3. JUSTIFICATIVA

A espécie *Cissus sicyoides L.* possui larga ocorrência no mundo, é utilizada na medicina popular em tratamentos de abcessos, reumatismo, epilepsia e em casos de acidente vascular cerebral. De fácil acesso na região amazônica, estudos demonstraram que esta planta possui uma gama de compostos, em especial, ocorre flavonoides. Flavonoides possuem propriedades ativas de combate à produção de radicais livres, produção de radicais livres ocorre em larga escala durante um AVC isquêmico.

A interrupção do fluxo que ocorre no AVC isquêmico gera uma cascata de respostas do organismo para o evento que está ocorrendo, assim entram em ação os processos fisiológicos de formação de radicais livres, entretanto, como a função celular está comprometida, o estresse oxidativo gerado ocasiona diversos prejuízos para o tecido, visto que iniciou-se o processo de morte celular. Ainda ocorre o excesso de liberação de glutamato e este irá gerar excitotoxicidade nos neurônios, assim como o inicio de processos inflamatórios

A partir destas prerrogativas decidiu-se realizar um levantamento sobre a planta em geral e uma pequena revisão a cerca de flavonoides, assim como sobre o AVC e decrever eventos que ocorrem nele.

Como motivação principal o aumento da incidência nos casos de AVC no Brasil e no mundo. E *Cissuc sicyoides L.* já é largamente utilizada na medicina popular, nacional e nos países em que esta planta possui ocorrência.

## 4. METODOLOGIA

Esta pesquisa possui cunho bibliográfico de caráter científico. Foram analisadas informações dentro da literatura científica nacional e internacional, com base em artigos, livros, monografias, manuscritos, dissertações e teses, materiais presentes em bancos de dados: Scielo, Medline/Pubmed e Portal do Ministério da Saúde.

O levantamento na literatura foi realizado com auxilio de palavras chaves, como: *Cissus sicyoides,* AVC, Isquemia, antocianinas, flavonoides, antioxidantes. Reuniu-se informações na literatura entre os anos de 1969 e 2016. Os dados antigos fazem referência à descrição dos compostos encontrados.

## *5.* FAMÍLIA VITACEAE E GÊNERO *Cissus*

Estruturalmente a família Vitaceae pode apresentar-se como lianas, lenhosas ou herbáceas, raramente como arbustos ou árvores; monóicas- compostas por flores unissexuadas masculinas e femininas na mesma planta, assim como plantas dioicas, que apresentam flores masculinas e femininas em indivíduos diferentes; gavinhas geralmente opostas às folhas, podendo apresentar ou não ramificações, contém ramos escamados. Apresenta folhas alternas, simples ou compostas, estipuladas (possuem formação laminar na base peciolar), pecioladas (pontos de inserção na base da folha ou do caule), possuindo lobos (porções arredondadas de um órgão) ou não. Flores podem ser pediceladas ou subsésseis, hipóginas (todos os compostos são ingeridos no receptáculo), bissexuadas ou raramente unissexuadas. Fruto como baga ou anfisarco (LOMBARDI, 2002).

Esta família possui por volta de 15 gêneros que estão distribuídas em diversas localidades. Suas principais áreas de ocorrência são os continentes: Africano, Americano e sudeste Asiático. Apresentam-se em áreas de mata, desertos, savanas, vegetação de ribeira, áreas de alagamento e vegetação de altitude. Como um dos representantes da família Vitaceae no Brasil, observa-se o gênero Cissus L (LOMBARDI, 2002).

O gênero *Cissus* possui o maior número de espécies dentro da família Vitaceae, com aproximadamente, 400 espécies que estão distribuídas entre os continentes: Americano, Asiático e Australiano. Estudos realizados com espécies da família apontaram ações farmacológicas de importância significativa. Em *Cissus quadrangulares* L. foram observadas ações antioxidante e antimicrobiana. Na espécie *Cissus verticillata* foi observada ação antifúngica, assim como ação hipoglicemiante devido a presença de flavonoides em sua composição. (LOMBARDI, 2002; MURTHY, 2003; SILVA, 2007).

Na espécie *Cissus sicyoides* L. estudos apontaram que existe a atividade anticonvulsivante, por esse motivo esta planta é utilizada em casos de epilepsia e acidente vascular cerebral. (ELISABETSKY, 1988; TROTTA, 1989; ESTEVES, 1986). Apresenta também potencial antimicrobiano, por tal motivo é utilizado popularmente em tratamentos de abscessos, assim como possui utilização no tratamento de reumatismo. São encontradas antocianinas em seu fruto, estas podem ser utilizadas como corante alimentar (CORREA, 1969; TOLEDO, 1983; PINHEIRO, 2016).

### 5.1. *Cissus sicyoides* L.

A espécie *Cissus sicyoides* L. possui diversas denominações de acordo com a região no qual é utilizada. Podendo ser chamada de insulina vegetal, anil trepador, cipó-pucá, tinta dos gentios e uva-brava. (SILVA, 1996; CORREA, 1969; COSTA, 1990). Trata-se de um arbusto escandente com gavinhas opostas as folhas e raízes aéreas que podem atingir muitos centímetros. Suas folhas são simples, possuem contorno de formato ovalado, ápice acuminado, margem ondulada e composta por partes pontiagudas originados nas projeções secundárias externas da folha (Figura 1). Sua inflorescência é do tipo cimosa constituída umbela[1] de dicásio[2] formada por flores hermafroditas. O fruto é uma baga[3] azul anil, com aproximadamente 1cm de diâmetro e composto por uma única semente, em período de

desenvolvimento, o fruto apresenta a coloração esverdeada (Figura 2) e vai tomando a coloração característica. (SILVA, 1996).

*Cissus sicyoides* apresenta diversos compostos que farmacológicos com grandes significados clínicos. Antitumoral por indução da linhagem linfoide (LUCENA, 2010), antidiabético (BELTRAME, 2001; VIANA, 2004) e antiinflamatória (GARCIA, 2000; NEVES, 2008; BESERRA, 2016).

**Figura 1.** ***Cissus sicyoides jovem***
**Fonte: Autor do trabalho (GEMAQUE, 2017)**

**Figura 2.** ***Cissus sicyoides L.*** **maturação**
**Fonte: Autor do trabalho (GEMAQUE, 2017)**

### 5.1.1. FLAVONÓIDES

Em um estudo realizado por Gupta e seus colaboradores em 2003, foi investigada a ação de flavonóide rutina e óleo gálico, empregados à dieta de camundongos submetidos a oclusão bilateral das artérias carótidas por 10 min seguida de reperfusão por 24 h. Foi empregada a substância reativa ácida tiobarbitúrico (TBARS) mitocondrial como avaliação no índice de estresse oxidativo. Como resultado foi observada a redução de TBARS mitocondrial. Ambos os compostos foram administrados em fase anterior à indução de isquemia. Acredita-se que estes compostos possam combater as ROS, atenuando assim os efeitos causados pelos processos de isquemia e reperfusão.

São compostos polifenóicos produzidos a partir da via dos fenilpropanóides e acetato. Tem como uma de suas propriedades é sequestro de radicais livres. Estes compostos estão subdivididos em classes: Flavonas, antocianinas, flavanonas, chalconas, leucoantocianinas, isoflavonas, neoflavonoides, são algumas destas (BRAVO, 1998; DORNAS, 2007).

Em estudos foram demonstrados efeitos antioxidades e hipolipidemicos ocasionados por compostos polifenois como flavonoides. Estudos sugerem que a utilização de chá contendo estes compostos auxilia na diminuição do risco de doenças cardiovasculares, ainda são mecanismos indefinidos (DORNAS, 2007). Como flavonoides possuem mecanismos de prevenção de danos causados por estresse oxidativo e de supressão a respostas inflamatórias (DORNAS, 2007). O conhecimento acerca destas informações é de grande importância para estudos posteriores.

No pigmento presente nos frutos foram encontradas antocianinas e nos extratos obtidos da planta foram encontrados: aminoácidos, proteínas, alcaloides e flavonoides.

(TOLEDO, 1983; MOURA, 1986). As antocianinas obtidas através de cromatografia convencional, espectofotometria e métodos químicos foram: Delfinidina-3-rutinósido, Cianidina-3-ramnosil-arabinose e Delfinidina-3-ramnosido (TOLEDO, 1983).

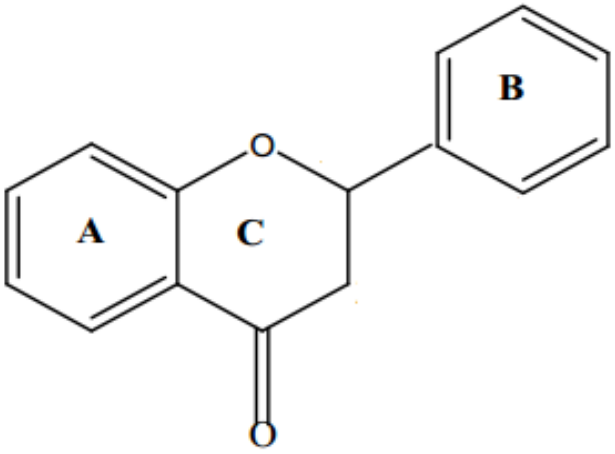


**Figura 3. Estrutura básica dos flavonódes.**
**Fonte: DORNAS, 2007. (Adaptado)**

### 5.1.2. POTENCIAL ANTIDIABÉTICO

O chá feito com as partes aéreas de *Cissus sicyoides* é utilizado em tratamento de diabetes Mellitus (DM) tipo II. Em ensaio biológico foi avaliada investigação da utilização do extrato hidroalcóolico de suas folhas. Foi analisada a tolerância à glicose intravenosa, foram utilizados ratos Wistar diabéticos e estes foram tratados com dexametasona (1g/Kg) que ocasiona redução da tolerância à glicose. A associação de Dexametasona e do Extrato teve como objetivo investigar se *Cissus sicyoides* poderia realizar melhoria na tolerância à glicose. O tratamento realizado com extrato hidroalcóolico revelou discreta redução nos níveis de glicemia basal (BELTRAME, 2001).

O extrato aquoso de *Cissus sicyoides* apresenta propriedades antidiabéticas, foi observada redução nos níveis de glicose plasmática em ratos induzidos ao diabetes com administração de Aloxano. O tratamento com extrato aquoso foi realizado com administração por via oral (100 mg/Kg e 200 mg/Kg), durante sete dias. Os animais apresentaram redução em 25 e 22%, respectivamente, nos níveis de glicose plasmática (VIANA, 2004). Neste trabalho também foi observado que o tratamento com extrato aquoso induziu redução nos níveis de triglicerídeos, 50% nos animais tratados com 100 mg/Kg e 42% nos animais tratados com 200 mg/Kg.

### 5.1.3. POTENCIAL ANTINFLAMATÓRIO

De acordo com Garcia, em estudo realizado em 2000, utilizando camundongos Balbi machos, com peso entre 20-25 g, receberam tratamento com extrato aquoso de *Cissus sicyoides,* com dose de 1000 a 2500 mg/kg e 2500 a 3500 mg/kg. As administrações foram por via intraperitoneal e oral, respectivamente. Foi observado atuação anti-inflamatória e não foi observado efeito tóxico com a administração do extrato (GARCIA, 2000).

A administração de extrato aquoso por via intraperitoneal foi realizada também em camundongos Balbi, com peso entre 20-30 g. As administrações foram feitas com doses de 50, 125, 250, 500 mg/kg em animais submetidos a processo inflamatório induzido por 0,1 ml de carragenina a 1% na região subplantar. Todas as doses levaram a redução do edema gerado por carragenina, a dose de 125 mg/kg promoveu 66% de regressão no edema e as dose de 50, 500 e 250 mg/kg apresentaram 63%, 45% e 31%, respectivamente, de regressão no processo de inflamação (NEVES, 2008).

O extrato hidroalcóolico foi utilizado na avaliação de efeito antiinflamatório, utilizando como modelo camundongos como modelo, foi induzido um processo inflamatório utilizado xileno, este promoveu formação de edema na região auricular do modelo. O extrato foi administrado por via oral nas dose de 125, 250 e 500 mg/kg do animal. Como resultado observou-se redução significativa no edema gerado 48%, 66% e 62%, respectivamente, indicando assim efeito antiinflamatório de *Cissus sicyoides* no modelo de inflamação por xileno. Também foi observado efeito antiinflamatório em modelo de edema induzido por Ácido araquidônico. As doses realizadas foram 150, 250 e 500 mg/kg. E foi obtido como resultado 51%, 52% e 50%, respectivamente (BESERRA, 2016).

Acredita-se que o fato de ocorrer regressão nos processos de inflamação tenha relação com a presença de flavonoides nos extratos obtidos de *Cissus sicyoides.* Nos três estudos foram realizadas avaliações de toxicidade e não encontradas evidencias de processos de toxicidade ocasionados pelos extratos.

## 5.2. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

### 5.2.1. Epidemiologia

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) doenças de ordem vascular são as principais causas de morte ao redor do globo, estima-se que 6,7 milhões das mortes que ocorrem no mundo sejam em ocorrência de acidentes vasculares cerebrais (AVCs). Neste contexto o AVC encontra-se como segunda maior causa de morte (IADECOLA, 2011, OMS, 2016). No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde e OMS, AVCs são a principal causa de morte e incapacitação na população, o que acarreta impactos sociais e econômicos.

A origem de um AVC é multifatorial, como exemplo: Hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, sedentarismo, obesidade e dislipidemia (ZHENG, 2014). Estes fatores de risco estão comumente ligados à idade, pessoas acima de 50 anos tornam-se mais propensas e

vulneráveis aos fatores de risco modificáveis. Existem também fatores de risco não modificáveis: fatores genéticos, raça hispânica e negra (MOSKOWITZ, 2010).

### 5.2.2. Tipos de AVC e classificação

O AVC é definido como processo patológico e este apresenta desenvolvimento acelerado de alterações clinicas nas funções cerebrais. Podendo apresentar eventos transitórios, podem durar poucos minutos (2 a 15 minutos) e globais, podendo durar mais de 24 horas, em caso de coma (OLIVEIRA, 2001; NICE 2012).

Esta patologia pode ser classificada em dois tipos: Hemorrágico e isquêmico. Um AVC hemorrágico ocorre quando um vaso sanguíneo intracraniano se rompe, levando a extravasamento de sangue para o parênquima cerebral ou para o espaço subaracnóde. O AVC de tipo isquêmico possui maior incidência, o que representa cerca de 80% do total de casos. Este tipo de AVC ocorre quando há interrupção do fluxo sanguíneo devido formação de um trombo. (PAGNUSSAT, 2009; MAIA, 2012; CRAMER, 2000).

Em decorrência da redução de suprimento sanguíneo, o resultado é diminuição das quantidades necessárias de oxigênio e metabólitos de alta importância para a função na área afetada, como exemplo de metabólitos: Adenosina trifosfato (ATP) e glicose (RODRIGUES, 2013). A falta de suprimento sanguíneo gera processos patológicos para o organismo, estes processos são: excitotoxicidade, perda da homeostase, estresse oxidativo, resposta inflamatória e apoptose/necrose (MAIA, 2012)

### 5.2.3. Fisiopatologia do AVC isquêmico

A obstrução do fluxo sanguíneo gera redução da oxigenação e dos nutrientes necessários para a manutenção do funcionamento correto do cérebro, irá resultar em dano tecidual (MAIA, 2012; RODRIGUES 2013). Após um evento isquêmico ocorre a formação de duas regiões. A primeira é o “centro isquêmico” ou centro de lesão; e o segundo é a região de “penumbra isquêmica” encontra-se ao redor da área central lesionada. A penumbra é atingida parcialmente e permanece com fluxo sanguíneo, entretanto, este se apresenta reduzido, sua viabilidade continua por cerca de 16-48 horas (CEULEMANS, 2010; MAIA, 2012).

**Figura 4. Acidente Vascular Cerebral Isquêmico.**
**Fonte: Imagem retirada da Internet.**

### 5.2.4. Excitotoxicidade por Glutamato

O aumento dos níveis de cálcio e excitotoxicidade são fatores que contribuirão intensamente para os primeiros estágios de morte celular por isquemia. Na fenda sináptica irá ocorrer o acúmulo de glutamato, neurotransmissor excitatório que se apresenta em maior quantidade, este acúmulo se dá devido a falha nas bombas de íons. A elevação nos níveis de glutamato gera prolongamento no tempo de estimulação dos receptores NMDA e AMPA, este mecanismo ocorre para que o influxo de cálcio (CHOI & ROTHMAN, 1990; ANKARCRONA, 1995, MOSKOWITZ, 2010).

Principal neurotransmissor e mais abundante no Sistema nervoso central (SNC) de mamíferos, o glutamato está associado aos processos de cognição, memória e aprendizado. Existem mecanismos que irão realizar a regulação dos níveis de glutamato, este mecanismo se dá por enzimas e transportadores que encontram-se na membrana de neurônios e células da glia (IADECOLA, 2011; MAIA, 2012).

Durante um evento isquêmico o mecanismo de regulação é ineficaz, o suprimento de glicose e oxigênio necessário para a geração de ATP está reduzido, assim as bombas de ions encontram-se em desregulação. Os níveis de glutamatos aumentam significativamente, este aumento gera o inicio do processo de morte celular em decorrência da toxicidade existente na região (MAIA, 2012).

### 5.2.5. Estresse oxidativo

A formação de radicais livres é um processo fisiológico, este processo é controlado pela produção natural de antioxidantes. Quando a formação de radicais livres ultrapassa os níveis fisiológicos, iniciam-se eventos patológicos para o organismo, visto que os mecanismos de defesa não conseguem manter os níveis normais de produção. Com o excesso de espécies reativas de oxigênio (ERO) eventos danosos passam a ocorrem em lipídios, proteínas, em nível de DNA e iniciando assim o processo de morte celular programada ou necrose.

O encéfalo apresenta suscetibilidade a danos ocasionados por estresse oxidativo. A formação de espécies reativas de oxigênio e peroxidação lipídica possuem ligação intrínseca

com a piora nos quadro de desordens neurais, tais como isquemia, trauma e doenças neurodegenerativas (HALLIWELL, 1992; DORNAS, 2007).

Na região no qual ocorreu evento começam a ocorrer processos biológicos nocivos ao tecido. Ocorre o aumento da produção de ERO, este aumento irá levar a uma inflamação nos vasos sanguíneos cerebrais. O maior produtor de ERO é a enzima NADPH oxidante, que realiza a produção de superóxido, xantina oxidase, enzimas provenientes das mitocôndrias e desligamento da enzima óxido nítrico sintase (NOS) (MAIA, 2012; MOSKOWITZ, 2010; FARACI, 2006).

Isso ocorre devido ao aumento nos níveis de cálcio que irão resultar em óxido nítrico (NO) e oxidantes que irão derivar deste, entre estes ocorre elevação na produção de NOS. A ativação de proteases: fosfolipases e endocucleases, estas irão atuar na degradação de componentes neuronais, neste processo ocorrerá a liberação de ácido araquidônico, intrinsicamente relacionado ao inicio da cascata de inflamação (MAIA, 2012 *apud* CHOI, 1988).

### 5.2.6. Processo Inflamatório

O processo de morte celular por apoptose ou necrose, estimula o envio de leucócitos para a região que foi lesionada e estes realizam a eliminação das células mortas, este processo é fisiológico e traz benefícios ao organismo. Entretanto, como nos eventos isquêmicos os processos fisiológicos encontram-se alterados a resposta inflamatória irá acarretar danos ao tecido neuronal. (MAIA, 2012)

As respostas inflamatórias iniciam-se tão logo os vasos é ocluído, em sequencia ocorreram as mudanças de tensão e produção de ERO. Estes eventos darão inicio a cascata de coagulação, com ativação do sistema de complementos, plaquetas e células do endotélio. Moléculas sinalizadoras do processo inflamatório durante um evento isquêmico, as citocinas, irão mediar à interação endotelial com os leucócitos, estes irão realizar migração para o parênquima. (MAIA, 2012)

Durante o evento isquêmico, a perda de NO resulta na agregação plaquetária, ligação de leucócitos a células do tecido endotelial e proliferação do tecido muscular liso. Estes processos ocorrem devido depleção nos efeito de antiagregação, de antiproliferação celular e de antiaderencia celular. Gerando inflamação vascular (MOSKOWITZ, 2010; PEPINE, 2009; ZOU, 2004).

Compostos que apresentem propriedades capazes de combater a formação exacerbada de radicais livres são de grande importância na prevenção ou tratamento de desordens neurais ocasionadas por AVC isquêmico. (DORNAS, 2007).

## 6. CONCLUSÃO

Muito ainda são necessários para que afirmações sejam realizadas acerca de um tratamento em acidente vascular cerebral, mas é inegável que *Cissus sicyoides* L. é um vegetal com potencial terapêutico fantástico, os compostos encontrados nesta planta são de forte significado farmacológico no tratamento de diversas doenças. Em especial a presença de flavonoides aponta um norte para sua utilização em estudos de AVC.

Observou-se também em estudo que o tratamento com extrato aquoso induziu redução nos níveis de triglicerídeos. Sugerimos que essa observação aponta que um pré-tratamento com extrato aquoso de *Cissus sicyoides* poderia realizar a prevenção da formação de placas de ateromas nos vasos, evento que tem forte relação com a causa de um AVC isquêmico.

Neste trabalho procurou-se descrever, de forma geral, ação terapêutica relacionada aos flavonoides e como ocorrem os eventos num AVC.

Os conhecimentos obtidos através deste trabalho, apesar de apresentarem levantamento geral destes assuntos, servirão como base para experimentos futuros, em associação ao modelo de AVC em que é realizada a oclusão bilateral das artérias carótidas por 30 minutos e a utilização dos extratos já conhecidos, realizando assim uma aplicação direcionada ao AVC isquêmico.

## 7. GLOSSÁRIO

[1] Umbela: inflorescência de cujo eixo central partem os pedicelos todos do mesmo tamanho, lembrando um guarda-chuva. Pode ser simples ou composta
[2] Dicásio: vide bípara.
[3] Baga: fruto carnoso, indeiscente, de mesocarpo e endocarpo, frequentemente homogêneo, com várias sementes que se originam de uma flor uni ou pluricarpelar.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. ANCARCRONA, M**.** Glutamate-induced neuronal death: A Succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. **Neuron Cell press, 15**: 961-973. 1995.

2. BESERRA, F. P. Cissus sicyoides: Pharmacological mechanisms involved in the antinflamatory and antidiarrheal activities. **International Journal of Molecular sciences, 17**: 149. 2016.

3. BELTRAME, F. L. Estudo fitoquímico e avaliação do potencial antidiabético do Cissus sicyoides L (Vitaceae). **Química nova, 24**: 783-785. 2001.

4. BELTRAME, F.L**.** Evaluation of the antidiabetic and antibacterial activity of Cissus sicyoides. **Brazilian Archives of Biology and Technology, 45**: 21-25. 2002.

5. BOLSONNI, A. K. H**.** O uso de espécies vegetais como fitoterápicos hipoglicemiantes. **Natureza on line**. 2008. http://www.naturezaonline.com.br/natureza/conteudo/pdf/04_BolsoniAKHetal_1923.pdf . Acesso em 18 fev. 2017.

6. BRAGANÇA, L.A. R. Plantas medicinais antidiabéticas: uma abordagem multidisciplinar. **Universidade Federal Fluminese**. p 300. 1996.

7. BRAVO, L. Polyohenols: Chemistry, dietary sources, metabolismo and nutricional significance. **Nutrition Reviews, 56**: 317-333. 1998.

8. CARVALHO, A.C.B. Estudo da atividade antidiabética de algumas plantas de uso popular contra o diabetes no Brasil. **Revista Brasileira de Farmácia, 86**: 11-16. 2005.

9. CELEUMANS, G. A. The dual role of the neuroinflamatory response after ischemic stroke modulatory effects of kypothermia. **Journal of Neuroinflammation**. **7**: 74. 2010.

10. CORREA, M. P. Dicionário de plantas úteis no Brasil e das exóticas cultivadas. **Ministério da Agricultura, 6**. 1969.

11. COSTA, C.M.M. Cipó- pucá (Cissus sicyoides Linn.). **Apresentado no curso de Especialização de medicamentos da UFRJ, manuscrito**. 1990.

12. CHOI, D. W & ROTHMAN, S. M. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. **Annual Review of Neuroscience, 13**: 171-182. 1990.

13. CRAMER, S.C. A pilot study of somatotopie mapping after cortical infarct. **Stroke, 31**:

668-671. 2000.

14. DORNAS, W. D. Flavonóides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. **Revista de Ciências Farmacêuticas básica e aplicada, 28**: 241-249. 2007.

15. ELISABETSKY, E. Ação anticonvulsivante do Cissus sicyoides, cipó-pucá. **Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o progresso da Ciência, 40**: 985. 1988.

16. ESTEVES, T. G. Contribuição ao estudo de *Cissus sicyoides* L. **Revista Brasileira Farmacognosia**, **1**: 24. 1986.

17. FARACI, F. M. Reactive oxygen espécies influence on cerebral vascular tone. **Journal Applied physiology, 100**: 739-743. 2006.

18. FERREIRA, I.C.F.R. Estresse oxidativo, antioxidantes e fitoquímicos. **Bioanálise, 2**. 2007.

19. GARCÍA, M. D. Anti-inflammatory activity of *Agave intermixta* Trel. and *Cissus sicyoides* L. species used in the Caribbean traditional medicine. **Journal of Ethnopharmacology, 71**: 395-400. 2000.

20. GUPTA, R. Neuroprotective effect of antioxidants on ischemia and reperfusion- induce cerebral injury. **Pharmacology Research, 48**: 209-215. 2003.

21. HALLIWELL, B. Reactive oxygen species and the central nervous system. **Journal of Neurochemistry, 59**: 1609-1623. 1992.

22. IADECOLA, C. The imunology of stroke: from mechanisms to translation. **Nature Medicine, 17**. 2011.

23. KÄHKONEN, M. P & HEINONEM, M. Antioxidant activity of anthocyanins and their aglycons. **Journal Agricultural and Food Chemistry, 51**: 628-633. 2003.

24. LOMBARDI, J.A. C. Vitaceae In. Flora Fanerogâmica do Estado de São Paulo. **Instituto de Botânica**, **2**: 365-374. 2002.

25. LUCENA, F. R. S. Cytotoxic, antitumoral ans leukocyte migration activities of resveratrol and sitosterol present in the hidroalcoholic extract of Cissus sicyoides L. Vitaceae**. Revista Brasileira Farmacognosia, 20**. 2010.

26. MAIA, M.M. **Tratamento com óleo de copaíba após lesão isquêmica focal do córtex motor de ratos adultos: Trabalho de conclusão de curso- Universidade Federal do Pará.** 2012.

27. MOSKOWITZ, M.A. The science of the stroke: Mechanisms in search of treatment. **Neuron, 67:**181-198. 2010.

28. MOURA, B. A. S. Estudo químico e farmacológico da espécie vegetal *Cissus sicyoides* Linn. **Curso de especialização em química de produtos naturais da Universidade Federal do Pará**. 1986.

29. MURTHY, K. N. C. Antioxidant and antimicrobial activity of Cissus quadrangularis L. **Journal Med Food, 6**: 99-105. 2003.

30. NACIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELENCE. Stroke: Diagnosis and initial managmente of acute stroke and transient ischemic attack (TIA). 2012.

31. NEVES, C. A. F. Avaliação da toxicidade aguda e da atividade anti-inflamatória do extrato aquoso do *Cissus sicyoides* L (Insulina vegetal). **Dissertação de mestrado em clínica integrada, UFP.** 2008.

32. OLIVEIRA, R.M.C. Acidente vascular cerebral**. Revista Brasileira Hipertensão**, **8**. 2001.

33. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Doenças cardiovasculares. **PAHO**. 2016. <http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares.> Acesso em: 15 jan. 2017.

34. PAGNUSSAT, A.S. Aspectos Motores e Neurais em ratos submetidos a lesão do sistema nervoso central e periférico e tratamento de reabilitação. **Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. 2009.

35. PEPINE, C. J. The impact of nitric oxide in cardiovascular medicine: untapped potential utility. **America Journal of Medicine, 122**: 10-15. 2009.

36. PEREIRA, N. A. Plants as hypoglycemic agents. **Ciência e cultura, 49**: 354-358. 1997.

37. PINHEIRO, I. M. Estudo da atividade antimicrobiana da folha de Cissus sicyoides – Determinação da concentração mínima inibitória (CMI**). Revista Meio-norte de medicina laboratorial, 2**. 2016.

38. RODRIGUES, F.T.S. Estudo do efeito comportamental e neuroprotetor da Erythrina

velutina na isquemia cerebral aguda em camundongos. **Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Ceará.** 2013.

39. SANTOS, H. B. Avaliação do efeito hipoglicemiante de Cissus sicyoides em estudos clínicos fase II. **Revista Brasileira Farmacognosia, 18**: 70-76. 2008.

40. SILVA, G.A. Estudo toxicológico e farmacológico dos extratos fluidos de Cissus sicyoides L. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, **5**: 143-155. 1996.

41. SILVA, L. Bioclogermacreno, Resveratrol e a atividade antifúngica em extratos de folhas de Cissus verticillata L. **Revista Brasileira Farmacognosia**, **17**: 361-367. 2007.

42. TOLEDO, M. C. Anthocyanins from anil trepador (Cissus sicyoides Linn.). **Journal Food Science, 48**: 1368-1383. 1983.

43. TROTTA, E.E. Screening neuroactive effects of crude extracts of amazonian healing plants. **Simpósio Brasil-China de química e farmacologia de produtos naturais, p196**. 1989.

44. VASCONCELOS, T. H. C. Estudo toxicológico pré-clínico agudo com extrato hidroalcóolico das folhas de Cissus sicyoides L. (Vitaceae). **Revista Brasileira Farmacognosia, 17**: 583-591. 2007.

45. VIANA, G. S. B. Hypoglycemic and anti-lipemic effects of the aqueous extract from Cissus sicyoides. **BMC Pharmacology, 4**. 2004.

46. ZOU, Y. Mechanical stress activates angiotensin II tipe 1 receptor without the involvemente of angiotensin II. **Nature Cell Biology, 6**: 499-506. 2004.

47. ZHENG, G. Primary prevention for risk factors of ischemic strock with Baduanjin exercise intervention in the community elder population: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials Journal, 15**: 113. 2014.