

ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: FLAVONOIDES COMO POSSÍVEL ESTRATÉGIA NEUROPROTETORA

Amélia Miranda Gomes Rodrigues

Mestre em Biociências e Biotecnologia/Laboratório de Biologia Celular e Tecidual/UENF/RJ
amelia.miranda@hotmail.com

Michelle Frazão Muzitano

Doutora em Química de Produtos Naturais/Laboratório de Produtos Naturais/UFRJ-Macaé/RJ
mfmuzitano@yahoo.com.br

RESUMO

O acidente vascular encefálico constitui atualmente um dos maiores problemas de saúde pública mundial. A maioria dos casos é diagnosticado como acidente vascular encefálico isquêmico que causa mortalidade ou morbidade nos indivíduos acometidos. A falta de suprimento sanguíneo delimita duas regiões teciduais com fluxos sanguíneos distintos, o centro da área isquêmica na qual se tem a morte celular irreversível e a área de penumbra onde há presença de neurônios debilitados, mas que ainda podem ser protegidos. Tais processos desencadeiam em uma cascata isquêmica de reações tóxicas, oxidantes e inflamatórias no tecido. A terapia atual é baseada no uso de trombolítico que visam à dissolução do coágulo, sendo que esta terapia é arriscada, devido chances de hemorragias. Dentre os compostos promissores na terapia neuroprotetora, têm-se os flavonoides que se destacam devido suas atividades anti-inflamatórias e antioxidantes. Neste levantamento bibliográfico descrevemos algumas informações sobre o acidente vascular encefálico e sua fisiopatologia, os processos neuroinflamatórios decorrentes, como liberação de óxido nítrico e ativação da glia e as ações terapêuticas dos flavonoides. Desta forma, este artigo de revisão visa contribuir com pesquisas que venham aperfeiçoar a terapia e recuperação do tecido neuronal lesado no processo patológico, a partir do desenvolvimento de novos fármacos que possam ser aplicados futuramente na clínica do AVE isquêmico.

Palavras-chave: Acidente Vascular Encefálico; Inflamação; Agentes Neuroprotetores; Flavonoides.

ABSTRACT

Stroke is currently one of the biggest public health problems worldwide. Most cases are diagnosed as ischemic stroke that causes mortality or morbidity in affected individuals. The lack of blood supply to tissue delimits two regions with different blood flows: the center, where cell death is irreversible, and the penumbra area, where there is few presence of neurons, but can still be recovered. Ischemic process result in a cascade of toxic, oxidative and inflammatory tissue reaction. Current therapy is based on the use of thrombolytic aimed at dissolving the clot, and this therapy is risky because the chance of bleeding. Among the promising compounds in neuroprotection therapy, flavonoids have been standing out because of their anti-inflammatory and antioxidant activities. In this review we report some information about stroke and its pathophysiology, resulting in neuroinflammatory processes, such as nitric oxide release and activation of glia and the therapeutic action of flavonoids. In conclusion, this review aims to contribute to research projects that may improve therapy and recovery of neuronal tissue damaged in the disease process, starting from the development of new drugs that can be applied in future clinical ischemic stroke.

Keywords: Stroke; Inflammation; Neuroprotective Agents; Flavonoids.

1. INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico (AVE) constitui atualmente um dos maiores problemas de saúde pública mundial, sendo uma das maiores causas de morte e incapacitação em adultos no mundo. Nos Estados Unidos permanece como a 3ª causa de morte, sendo um significativo problema para a saúde pública que afeta 795.000 indivíduos anualmente, com gastos diretos e indiretos excedendo 68 bilhões de dólares em 2009 (LLOYD-JONES *et al.*, 2009). Apenas no Brasil em 2002, ocorreu 87.344 mortes devido ao AVE, estando esta doença entre as primeiras causas de mortalidade (LOTUFO, 2005). Em um estudo recente publicado pelo Ministério da Saúde, as doenças cerebrovasculares foram a maior causa de morte no ano de 2002 (BRASIL, 2007).

Anualmente milhões de pessoas são acometidas pelo AVE, decorrente de diversos fatores como estresses, má alimentação, idade, obesidade, alguns medicamentos, hipertensão e aterosclerose. A maioria dos casos é devido à estase ou diminuição do fluxo sanguíneo na área tecidual irrigada pela artéria acometida, o que é denominado de AVE isquêmico (DEB *et al.*, 2010).

Dentre as vítimas que não vão a óbito, a maioria terá como seqüela alguma deficiência física (BEAR *et al.*, 2008). Portanto, o problema desta enfermidade não se encontra apenas na mortalidade, mas também na incapacitação que impõe ao indivíduo, como não se alimentar ou locomover independentemente, além de problemas na interação social. Sendo assim, os acometidos se tornam perenemente dependentes de terceiros para a execução de suas atividades diárias básicas, acarretando em grandes gastos, tanto para o seu tratamento específico como para a reabilitação, e ocasionando ônus familiar e social elevados (LESSA, 1999; MINELLI *et al.*, 2007).

A diminuição do fluxo sanguíneo leva a um sofrimento celular devido à isquemia, o que conseqüentemente acarreta em hipóxia, já que os eritrócitos são responsáveis pelo transporte de oxigênio para os tecidos. Isso levará a uma diminuição no fornecimento de glicose para o tecido encefálico, que tem este carboidrato como principal fonte energética (MERGENTHALER *et al.*, 2004; DOYLE *et al.*, 2008). Tal distúrbio metabólico levará a perda da homeostasia tecidual que acarretará em mecanismos patofisiológicos como dano celular cerebral (neurônios e glia), perda bioenergética (glicólise por anaerobiose), excitotoxicidade (liberação de aminoácidos e expressão de receptores para glutamato), estresse oxidativo (liberação de radicais livres que são capazes de danificar estruturas celulares), injúria na barreira hematoencefálica, inflamação pós-isquemia (liberação de citocinas), ativação de fatores hemostáticos (fatores da coagulação, ativação de plaquetas) e marcadores vasoativos (BROUNS & De DEYN, 2009).

Tais processos desencadeiam graves lesões neurológicas, geralmente afetando a capacidade motora parcial ou total do indivíduo. Devido a sua repercussão patológica debilitante e uma terapia baseada no uso do trombolítico tPA (ativador do plasminogênio tecidual) (DONNAN *et al.*, 2008; EUSI, 2003; PENDLEBURY & ROTHWELL, 2006) que apresenta restrição no uso de acordo com a etiologia do AVC e risco de hemorragia intracerebral (DONNAN *et al.*, 2008), várias pesquisas tem estudado mecanismos de drogas com efeitos neuroprotetores, que visam restaurar e/ou amenizar o ambiente inóspito para as células após a isquemia encefálica (BROUNS & De DEYN, 2009).

Sendo assim, esta revisão visa descrever o processo patofisiológico decorrente da perda da homeostasia no AVE, enfatizando a neuroinflamação e alguns de seus possíveis mecanismos como a liberação de óxido nítrico e a ativação de células da glia e as possíveis atividades farmacológicas dos flavonoides no processo, já que vários estudos *in vitro*, em modelo animal e dados estatísticos demonstram uma excelente capacidade anti-inflamatória e antioxidante destes compostos, que poderiam estar atuando na reversão do dano neuronal na área de penumbra isquêmica.

2. DOENÇA CEREBROVASCULAR

2.1. Fisiopatologia isquêmica

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-

15% sejam hemorrágicos (desencadeada pela ruptura de vasos com extravasamento sanguíneo intraparenquimatoso ou intraventricular) (AUGUSTO *et al.*, 2008; DONNAN *et al.*, 2008).

O AVE isquêmico (AVEi) pode ter como causa a isquemia trombótica, a isquemia embólica, a hipoperfusão sistêmica ou a trombose venosa cerebral. Sem levar em conta a causa, o comprometimento do suprimento vascular para o encéfalo é o evento primário na maioria das isquemias encefálicas agudas (DEB *et al.*, 2010). Em uma isquemia global o comprometimento geralmente ocorre devido bloqueio da circulação cerebral decorrente em geral a uma parada cardiocirculatória. Entretanto, quando ocorre a interrupção da circulação em vasos cerebrais menores, ocasionando lesão isquêmica mais localizada é denominado de isquemia focal (LIPTON, 1999).

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 redução no fluxo sanguíneo encefálico causa uma queda na disponibilidade de glicose e oxigênio do tecido perfundido pelos vasos sanguíneos, o que acarreta em uma falência energética. Tal processo leva a desestabilização celular na atividade das bombas iônicas e posterior distúrbio da gradiente iônica que mantém a homeostasia tecidual (GUPTA & BRIYAL, 2004). Tais processos envolvem a desestabilização de mecanismos de excitotoxicidade, eventos inflamatórios pós-isquêmicos, dano oxidativo, desbalanceamento iônico, apoptose, falha bioenergética, despolarização periinfarto, injúria da barreira hematoencefálica e dano celular (Figura 1) (MERGENTHALER *et al.*, 2004; DOYLE *et al.*, 2008; BROUNS & De DEYN, 2009; DEB *et al.*, 2010), que desencadearão no comprometimento das funções neurológicas (LAKHAN *et al.*, 2009).

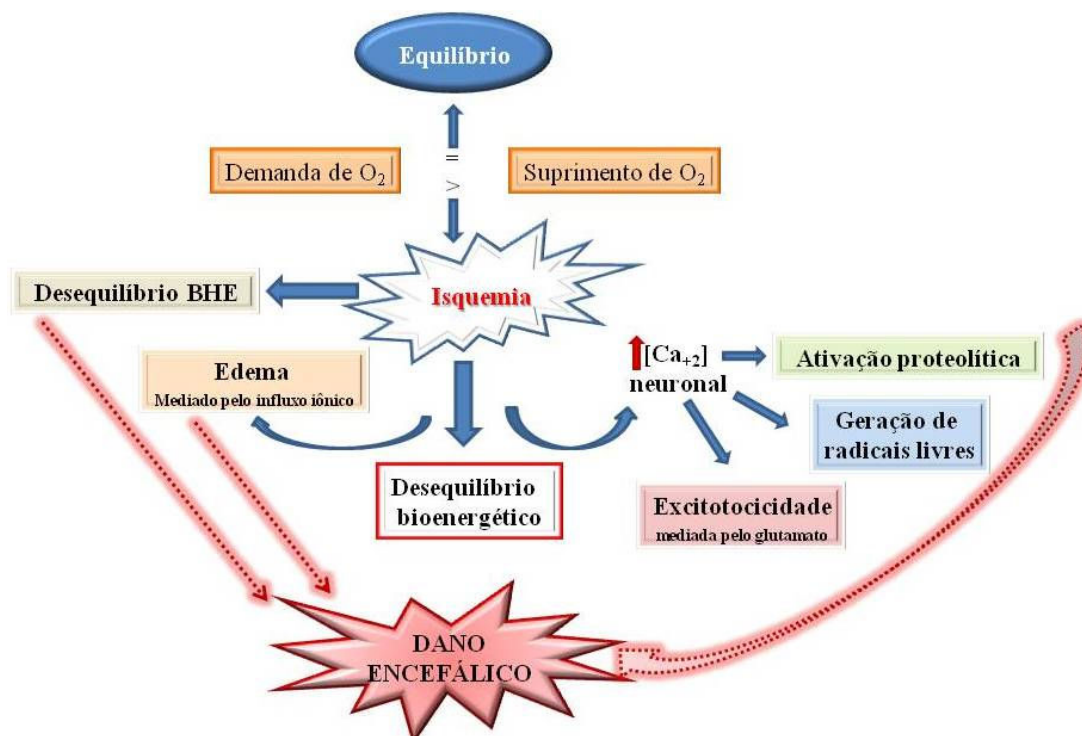


Figura 1: Esquema do processo fisiopatológico envolvido no AVE isquêmico. A diminuição do suprimento sanguíneo no tecido encefálico leva ao desencadeamento de uma complexa cascata que culmina com o dano do tecido encefálico (Adaptado de BROUNS & De DEYN, 2009; LAKHAN *et al.*, 2009; BRUTON *et al.*, 2010; DEB *et al.*, 2010).

2.3. Conceituando as áreas teciduais encefálicas isquêmicas focais

A ocorrência da isquemia focal delimitará então duas regiões com fluxos sanguíneos teciduais distintos. Sendo a área infartada o centro da lesão na qual estará presente a necrose celular devido à falta drástica do suprimento sanguíneo e a área logo ao redor do infarto constituindo a denominada penumbra isquêmica (ASTRUP *et al.*, 1981; LIPTON, 1999). A injúria isquêmica irreversível, do centro para a área de penumbra é um processo dinâmico, que pode ocorrer até 48 horas após o decurso patológico. Como a interrupção deste processo está associada com melhoras funcionais, a penumbra isquêmica torna-se alvo de vários estudos para o entendimento das bases moleculares e aprimoramento do uso de imagem, sendo também um importante caminho para novas estratégias terapêuticas (TOUZANI *et al.*, 2001; FISHER & GINSBERG, 2004; MARKUS, 2004; MARKUS *et al.*, 2004).

3. NEUROINFLAMAÇÃO

3.2. Neuroinflamação pós-isquêmica

O processo inflamatório pós-isquêmico possui tanto um papel benéfico quanto deletério, tal característica depende do tempo e do grau de severidade inflamatória. Processos inflamatórios podem ser benéficos devido à remoção de restos celulares, remodelação do tecido encefálico e/ ou prevenção da injúria neuronal. Entretanto, pode ocorrer injúria de vários tipos celulares pela geração de estresse oxidativo e citocinas (WATANABE *et al.*, 2000; HUANG *et al.*, 2006; KRIZ, 2006; WANG *et al.*, 2007; YENARI *et al.*, 2010). Existe uma complexa interação entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Imune em relação às citocinas, receptores de citocinas e moléculas de adesão que medeiam à inflamação (BECKER, 2001).

A isquemia encefálica conduz a uma cascata de complexos processos fisiopatológicos os quais contribuem para o dano celular isquêmico (DIRNAGL *et al.*, 1999; SMITH, 2004). Mecanismos celulares são caracterizados por influxo de leucócitos periféricos para o parênquima encefálico e ativação da microglia nos eventos pós-isquêmicos. Neurônios, astrócitos, microglia e células endoteliais são ativadas em resposta a isquemia com posterior liberação de vários mediadores inflamatórios (WADAS, 2009). Evidências mostram que a infiltração de células inflamatórias nas primeiras horas pós-isquemia torna-se deletéria para o tecido encefálico (JIM *et al.*, 2010).

4. O ÓXIDO NÍTRICO NO PROCESSO NEUROINFLAMATÓRIO

O composto conhecido como óxido nítrico (NO) foi designado como “A Molécula do Ano” em 1992. Apesar de ser um gás tóxico, pequenas doses controladas acarretam benefícios para o organismo (KOSHLAND, 1992). Sua atividade farmacológica está relacionada com diversos papéis fisiológicos, nos sistemas cardiovascular, neural e imune (LOWENSTEIN *et al.*, 1994).

A síntese de NO é realizada pela enzima óxido nítrico sintase (NOS) que na presença de oxigênio, NADPH e de cofatores como flavina mononucleotídeo (FMN), flavina adenina dinucleotídeo (FAD), heme e tetrahidrobiopterina (THB) acaba por converter o aminoácido L-arginina em L-citrulina e NO (LOWENSTEIN *et al.*, 1994; IADECOLA, 1997; VINCENT *et al.*, 1998; CALABRESE *et al.*, 2007).

Em mamíferos, a NOS se encontra em três isoformas: NOS neuronal (nNOS) e NOS endotelial (eNOS) constitutivas cálcio/calmodulina dependentes e NOS induzida (iNOS) cálcio/independente, podendo também serem classificadas como tipo I (nNOS), tipo II (iNOS) e tipo III (eNOS) (IADECOLA, 1997; CALABRESE *et al.*, 2007). A nNOS é uma enzima expressa constitutivamente no encéfalo, sendo encontrada em diferentes sítios neuronais, dependendo das regiões anatômicas e funcionais. A isoforma eNOS se encontra expressa nas células endoteliais (SEIDEL, *et al.*, 1997). Já a iNOS é expressa somente após um estímulo imunológico e durante uma resposta inflamatória celular (NATHAN, 1997).

A síntese enzimática de NO ao nível do SNC apresenta um potencial tanto fisiológico quanto patológico (WEI *et al.*, 1999). Tipos celulares como neurônios, astrócitos, microglia e células endoteliais são responsáveis pela sua produção (VINCENT *et al.*, 1998). Sua atividade está relacionada com a liberação de neurotransmissores, plasticidade sináptica, morfogênese e regulação na expressão de genes, assim como, em processos neurotóxicos associados com distúrbios do SNC que levam a danos teciduais (DAWSON & DAWSON, 1996).

No processo patológico da isquemia encefálica, o NO desempenha um significativo papel, sendo seus efeitos dependentes do estágio de evolução dos processos isquêmicos e do tipo celular produtor (IADECOLA, 1997), sendo assim, a produção de NO e a expressão de NOS pode ser benéfica auxiliando na neuroproteção ou acarretar em efeitos citotóxicos, devido formação de molécula oxidante como o peroxinitrito sintetizado pela reação do NO e o ânion superóxido (IADECOLA, 1997; WEI *et al.*, 1999). De acordo com Ashwal *et al.* (1998) a disponibilidade dos cofatores enzimáticos podem apresentar também um fator significativo na extensão da injúria tanto no centro de uma área isquêmica quanto na área de penumbra.

A eNOS está relacionada com a diminuição da injúria tecidual, já que sua ação acarreta uma vasodilatação endotélio-dependente levando a proteção do tecido. Entretanto, estudos em camundongos transgênicos com gene silenciado na expressão da nNOS, os animais apresentam diminuição da área de infarto em modelo de isquemia encefálica focal (WEI *et al.*, 1999). Após estímulos inflamatórios isquêmicos, a iNOS se encontra expressa nos astrócitos e microglia (AQUILANO *et al.*, 2008), levando a uma produção mais intensa de NO que acarreta a produção de ânion superóxido e peróxidonitrito que são espécies reativas de oxigênio responsáveis pela citotoxicidade do NO (CALABRESE *et al.*, 2007).

O NO possui um papel neurofisiológico importante na manutenção da homeostase tecidual, entretanto no processo patológico isquêmico sua origem celular e concentração tecidual podem gerar um aumento na extensão da lesão encefálica. A inibição farmacológica do NO ou da enzima NOS estão relacionados com possível papel na prevenção da neuropatogênese na isquemia encefálica (BUISSON *et al.*, 1992; VINCENT *et al.*, 1998; CALABRESE *et al.*, 2007).

5. CÉLULAS DA GLIA E NEUROINFLAMAÇÃO

O sistema nervoso é formado por duas categorias celulares, os neurônios e as células da glia (JESSEN, 2004). A glia proporciona ao tecido nervoso um sistema imune privilegiado capaz de responder a diversos estímulos inflamatórios (ARVIN *et al.*, 1996). No SNC as principais células gliais são astrócitos, oligodendrócitos e microglia (ASCHNER *et al.*, 1999).

Apesar da necessidade de estudos mais profundos sobre as interações entre os astrócitos e os neurônios (FIELDS & STEVENS-GRAHAM, 2002), sabe-se que os astrócitos apresentam uma dinâmica de comunicação que integram a sinalização neuronal, exibem excitabilidade ao cálcio e podem modular neurônios vizinhos através do neurotransmissor glutamato pela liberação cálcio-dependente. Além disso, apresentam-se em contato íntimo com os neurônios no encéfalo para a homeostasia das funções fisiológicas e possuem um papel essencial na neurotransmissão (ARAQUE *et al.*, 2001; MUYDERMAN *et al.*, 2001).

A microglia é denominada de macrófagos residentes do sistema nervoso. Apesar de poucos estudos sobre suas funções fisiológicas, pesquisas recentes mostram uma grande importância na manutenção do microambiente tecidual e sua relação em processos patológicos no sistema nervoso (ALOISI, 2001; ROCK & PETERSON, 2006).

6. FLAVONOIDES E SUAS ATIVIDADES NEUROPROTETORAS

Polifenóis são substâncias naturais que estão presentes em plantas, frutas e vegetais incluindo também óleo de oliva, vinho tinto e chá. São divididos em ácidos fenólicos, flavonoides e polifenóis não-flavonoides (RAMASSAMY, 2006). Assim como os betacarotenos e o ácido ascórbico, compostos polifenólicos estão relacionados a efeitos protetores contra o câncer e doenças cardiovasculares (HEIM *et al.*, 2002). Os flavonoides fazem parte desse grande grupo de compostos polifenólicos e mais de 2.000 flavonoides já foram identificados (RAMASSAMY, 2006).

O estudo da química dos flavonoides surgiu, como na maioria dos produtos naturais, da busca de novos compostos com propriedades fisiológicas úteis e seu termo é usado para descrever uma ampla coleção de compostos naturais que apresentam uma estrutura carbônica do tipo C₆-C₃-C₆ ou mais especificamente a estrutura fenilbenzopirona. Dependendo da posição de ligação do anel aromático na estrutura benzopirona, este grupo de produtos naturais pode ser dividido em três classes: flavonoides, isoflavonoides e neoflavonoides. Estes metabólitos secundários de plantas são de biossíntese mista envolvendo a via do ácido chiquímico e a via do acetato (GROTEWOLD, 2006).

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 (GRIEP *et al.*, 2011). Uma potente atividade anti-inflamatória está relacionada com sua capacidade terapêutica e profilática (GARCÍA-LAFUENTE *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)

Entretanto, os flavonoides possuem não só um efeito antioxidante potencial, mas também podem modular diferentes vias tais como cascatas de sinalização e processos anti-apoptóticos (RAMASSAMY, 2006; SPENCER *et al.*, 2009). De acordo com a via de sinalização sua ação pode ser inibitória ou estimulatória, o que causará efeitos na função celular pela alteração de estágios de fosforilação de moléculas alvos e/ou pela modulação na expressão de genes. Sua ação dependerá do tipo celular (ex: neurônio, astrócito, microglia, oligodendrócito) e devido as suas ações potenciais torna-se necessário estudos dos mecanismos de ação no potencial de inibição de neurodegeneração e modulação na fisiologia do tecido encefálico (SPENCER, 2007).

A rutina também chamada de vitamina P possui as propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, antialérgica, antiviral e anticarcinogênica. Estudos de Khan *et al.* (2009) mostram sua capacidade na neuroproteção e efeitos anti-apoptóticos na isquemia encefálica em modelo animal da oclusão da artéria cerebral média com reperfusão. Koda *et al.* (2008) demonstraram uma ação neuroprotetora em modelo de déficits de memória espacial e dano da região do hipocampo CA3 em ratos e Gupta *et al.* (2003) em modelo de isquemia e injúria encefálica por reperfusão mostram a atividade antioxidante com conseqüente diminuição da injúria neuronal. Em ratos diabéticos a rutina apresentou efeitos antioxidantes e quelante de íons metálicos (KAMALAKKANNAN & PRINCE, 2006), atividade na inibição da agregação plaquetária (SHEU *et al.*, 2004) e atividade gastroprotetora em lesão induzida por etanol devido suas propriedades antioxidantes (LA CASA *et al.*, 2000).

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 glutatona redutase um importante antioxidante endógeno (ANSARI *et al.*, 2009; ARREDONDO *et al.*, 2010; ISHIGE *et al.*, 2001). 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).

A hesperidina uma flavonana, apresentou uma potencial atividade antioxidante e redução na morte neuronal (NONES *et al.*, 2011). De acordo com Chao *et al.* (2010), o flavonoide naringenina apresenta benefícios nos processos inflamatórios cardiovasculares e cerebrovasculares, devido inibição da expressão da iNOS e da COX (ciclooxigenase), enzimas importantes na cascata inflamatória.

Um maior investimento em estudos dos mecanismos de ação dos flavonóides 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).

7. CONCLUSÕES

A cada ano aumenta os índices de casos de AVE no Brasil e no mundo, muito dos quais são decorrentes na mudança dos hábitos de vida que levam ao estresse, má alimentação e vida sedentária.

Pesquisas e estudos que garantam terapias seguras e eficazes são de extrema urgência no tratamento da patologia, devido ao rápido acometimento do tecido nervoso acarretado por falha no suprimento sanguíneo.

Dietas ricas com flavonoides estão relacionadas com redução no risco do desenvolvimento de doenças cerebrovasculares como ocorre no AVEi, sendo a ação terapêutica atribuída a alta capacidade antioxidante e anti-inflamatória destes compostos. Tal propriedade tem como maior benefício a neuroproteção, que leva a redução do dano tecidual durante o curso temporal da doença. Sendo assim, os flavonoides apresentam-se como moléculas promissoras na prevenção ou redução da agressão tecidual no AVEi. Entretanto, pesquisas clínicas ainda precisam comprovar a segurança e a eficácia no uso dos flavonóides como terapia neuroprotetora para redução do infarto.

8. REFERÊNCIAS

ALOISI, F. *Immune function of microglia*. *Glia*, v. 36, p. 165-179, 2001.

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.

AQUILANO, K.; BALDELLI, S.; ROTILIO, G.; CIRIOLO, M. R. Role of nitric oxide synthases in Parkinson's disease: a review on the antioxidant and anti-inflammatory activity of polyphenols. *Neurochemical Research*, v. 33, p. 2416-2426, 2008.

ARAQUE, A.; CARMIGNOTO, G.; HAYDON, P. G. Dynamic signaling between astrocytes and neurons. *Annu. Rev. Physiol.*, v. 63, p. 795–813, 2001.

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.

ARVIN, B.; NEVILLE, L. F.; BARONE, F. C.; FEUERSTEIN, G. Z. The role of inflammation and cytokines in brain injury. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 20, n. 3, p. 445-452, 1996.

ASCHNER, M.; ALLEN, J. W.; KIMELBERG, H. K.; LOPACHIN, R. M.; STREIT, W. J. Glial cells in neurotoxicity development. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, v. 39, p. 151-173, 1999.

ASHWAL, S.; TONE, B.; TIAN, H. R.; COLE, D. J.; PEARCE, W. J.; FARACI, F. M. Core and penumbral nitric oxide synthase activity during cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke*, v. 29, p. 1037-1047, 1998.

ASTRUP, J.; SIESJO, B. K.; SYMON, L. Threshold in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke*, v. 12, n. 6, p. 723-725, 1981.

AUGUSTO, D. E.; ÁLVAREZ, L.; COSTA, T. F. Actualización en hemorragia cerebral espontânea. *Medicina Intensiva*, v. 32, n. 6, p. 282-295, 2008.

BEAR, M. F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. *Neurociências: passado, presente e futuro*. Neurociências: desvendando o sistema nervoso. Porto alegre, Artmed, 3. ed., cap.1, 2008, 857 p.

BECKER, K. Targeting the central nervous system inflammation response in ischemic stroke. *Current Opinion in Neurology*, v. 14, p. 349-353, 2001.

BRASIL. *Saúde Brasil 2007: uma análise da situação de saúde*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 641p.

- BROUNS, R.; De DEYN, P. P. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, v. 111, p. 483-495, 2009.
- BRUTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. *Gooldman and Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. Mac Graw Hill-Artmed, 11 ed., 2010, 1844p.
- BUISSON, A.; PLOTKINE, M.; BOULU, R. G. The neuroprotective effect of a nitric oxide inhibitor in a rat model of focal cerebral ischaemia. *British Journal of Pharmacology*, v. 106, p. 766-767, 1992.
- CALABRESE, V.; MANCUSO, C.; CALVANI, M.; RIZZARELLI, E.; BUTTERFIELD, D. A.; STELLA, A. M. G. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nature Reviews: Neuroscience*, v. 8, p. 766-775, 2007.
- CHO, J. Y.; KIMB, I. S.; JANG, Y. H.; KIM, A. R.; LEE, S. R. Protective effect of quercetin, a natural flavonoid against neuronal damage after transient global cerebral ischemia. *Neuroscience Letters*, v. 404, p.330-335, 2006.
- 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.
- DAWSON, V. L.; DAWSON, T. M. Nitric oxide neurotoxicity. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, v. 10, p. 179-190, 1996.
- DEB, P.; SHARMA, S.; HASSAN, K.M. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: an overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*, v. 17, p. 197-218, 2010.
- DIRNAGL, U.; IADECOLA, C.; MOSKOWITZ, A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in Neurosciences*, v. 22, p. 391-397, 1999.
- DONNAN, G. A.; FISHER, M.; MACLEOD, M.; DAVIS, S. M. *Stroke*. *Lancet*, v. 371, p. 1612-1623, 2008.
- DOYLE, K. P.; SIMON, R. P.; STENZEL-POORE, M. P. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*, v. 55, p. 310-318, 2008.
- EUSI (EUROPEAN STROKE INITIATIVE). European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovascular Diseases*, v. 16, p. 311-337, 2003.
- FIELDS, R. D.; STEVENS-GRAHAM, B. New Insights into Neuron-Glia Communication. *Science*, v. 298, p. 556-562, 2002.
- FISHER, M.; GINSBERG, M. Current concepts of the ischemic penumbra: introduction. *Stroke*, v. 35, p. 2657-2658, 2004.
- 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.
- 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.
- GRIEP, L. M. O.; VERSCHUREN, M.; KROMHOUT, D.; OCKÉ, M. C.; GELEIJNSE, J. M. Colors of fruit and vegetables and 10 – year incidence of stroke. *Stroke*, v. 42, p. 3190-3195, 2011.
- GROTEWOLD, E. *The Science of Flavonoids*, New York: Springer, 2006, 273 p.

- GUPTA, R.; SINGH, M.; SHARMA, A. Neuroprotective effect of antioxidant on ischaemia and reperfusion-induced cerebral injury. *Pharmacological Research*, v. 48, p. 209–215, 2003.
- GUPTA, Y. K.; BRIYAL, S. Animal models of cerebral ischemia for evaluation of drugs. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 48, n. 4, p. 379-394, 2004.
- HAVSTEEN, B. H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 96, p. 67-202, 2002.
- HEIM, K. E.; TAGLIAFERRO, A. R.; BOBILYA, D. J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 13, p. 572-584, 2002.
- HUANG, J.; UPADHYAY, U. M.; TAMARGO, R. J. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surgical Neurology*, v. 66, p. 232-245, 2006.
- IADECOLA, C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends Neuroscience*, v. 20, p. 132-139, 1997.
- 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.
- JESSEN, K. R. Glial cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 36, p. 1861–1867, 2004.
- JIN, R.; YANG, G.; LI, G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 87, p. 779-789, 2010.
- KAMALAKANNAN, N.; PRINCE, P. S. M. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 293, p. 211-219, 2006.
- KHAN, M. M.; AHMAD, A.; ISHRAT, T.; KHUWAJA, G.; SRIVASTAWA, P.; KHAN, M. B.; RAZA, S. S.; JAVED, H.; VAIBHAV, K.; KHAN, A.; ISLAM, F. Rutin protects the neural damage induced by transient focal ischemia in rats. *Brain Research*, v. 1292, p. 123-135, 2009.
- KODA, T.; KURODA, Y.; IMAI, H. Protective effect of rutin against spatial memory impairment induced by trimethyltin in rats. *Nutrition Research*, v. 28, p. 629-634, 2008.
- KOSHLAND, D. E. The molecule of the year. *Science*, v. 258, p. 1861, 1992.
- KRIZ, J. Inflammation in ischemic brain injury: timing is important. *Critical Reviews in Neurobiology*, v. 18, n. 1-2, p. 145-157, 2006.
- LA CASA, C.; VILLEGAS, I.; LASTRA, C. A.; MOTILVA, V.; CALERO, M. J. M. Evidence for protective and antioxidant properties of rutin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 71, p. 45–53, 2000.
- LAKHAN, S. E.; KIRCHGESSNER, A.; HOFER, M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *Journal of Translational Medicine*, v. 97, n. 7, 2009.
- LESSA, I. Epidemiologia das doenças cerebrovasculares no Brasil. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*. v. 4, p. 509-18, 1999.
- LIPTON, P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiological Reviews*, v. 79, n. 4, p. 1431-1568, 1999.

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.; 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.

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

LOWENSTEIN, C. J.; DINERMAN, J. L.; SNYDER, S. H. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Annals of Internal Medicine*, v. 120, p. 227-237, 1994.

MARKUS, H. S. Cerebral perfusion and stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, v. 75, p. 353-361, 2004.

MARKUS, R.; REUTENS, D. C.; KAZUI, S.; READ, S.; WRIGHT, P.; PEARCE, D. C.; TOCHON-DANGUY, H. J.; SACHINIDIS, J. L.; DONNAN, G. A. Hypoxic tissue in ischaemic stroke: persistence and clinical consequences of spontaneous survival. *Brain*, v. 127, p. 1427-1436, 2004.

MEDZHITON, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, v. 454, p. 428-435, 2008.

MERGENTHALER, P.; DIRNAGL, U.; MEISEL, A. Pathophysiology of stroke: lessons from animal models. *Metabolic brain disease*, v. 19, n. 314, 2004.

MINELLI, C.; FEN, L. F.; MINELLI, D. P. C. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matão, Brazil: a population-based prospective study. *Stroke*, v. 38, p. 2906-2911, 2007.

MUCKV, L.; EDDLESTON, M. Astrocytes in infectious and immune-mediated diseases of the central nervous system. *The FASEB Journal*, v. 7, 1993.

MUYDERMAN, H.; ANGEHAGEN, M.; SANDBERG, M.; BJORKLUND, U.; OLSSON, T.; HANSSON, E.; NILSSON, M. α 1-Adrenergic modulation of metabotropic glutamate receptor-induced calcium oscillations and glutamate release in astrocytes. *Journal of Biological Chemistry*, v. 276, n^o. 49/7, p. 46504-46514, 2001.

NATHAN, C. Perspectives series: nitric oxide and nitric oxide synthases. *Journal Clinical Investigation*, v. 100, n. 10, p. 2417-2423, 1997.

NEUMANN, H. Control of glial immune function by neurons. *Glia*, v. 36, p. 191-199, 2001.

NONES, J.; SPOHR, T. C. L. S.; GOMES, F. C. A. Hesperidin, a flavone glycoside, as mediator of neuronal survival. *Neurochem Res*, v. 36, p. 1776-1784, 2011.

PEKNY, M.; NILSSON, M. Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia*, v. 50, p. 427-434, 2005.

RAMASSAMY, C. Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: a review of their intracellular targets. *European Journal of Pharmacology*, v. 545, p. 51-64, 2006.

PENDLEBURY, S. T.; ROTHWELL, P. M. Management of stroke. *The Foudation Years*, v. 2, n. 5, p. 199-206, 2006.

ROCK, R. B.; PETERSON, P. K. Microglia as a pharmacological target in infectious and inflammatory diseases of the brain. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology, v. 1, p. 117-126, 2006.

SEIDEL, B.; STANARIUS, A.; WOLF, G. Differential expression of neuronal and endothelial nitric oxide synthase in blood vessels of the rat brain. *Neuroscience Letters*, v. 239, p. 109-112, 1997.

- 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.
- SHEU, J. R.; HSIAO, G.; CHOU, P. H.; SHEN, M. Y.; CHOU, D. S. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of rutin, a glycoside of the flavonol quercetin, in human platelets. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. v. 52, p. 4414–4418, 2004.
- SMITH, W. S. Pathophysiology of focal cerebral ischemia: a therapeutic perspective. *Journal of Vascular and Interventional Radiology : JVIR*, v. 15, p.S3-S12, 2004.
- SPENCER, J. P. E. The interactions of flavonoids within neuronal signalling pathways. *Genes and Nutrition*, v. 2, p. 257-273, 2007.
- TOUZANI, O.; ROUSSEL, S.; MACKENZIE, T. The ischaemic penumbra. *Current Opinion in Neurology*, v. 14, p. 83-88, 2001.
- VINCENT, V. A. M.; TILDERS, F. J. H.; DAM, A-M. V. Production, regulation and role of nitric oxide in glial cells. *Mediators of Inflammation*, v. 7, p. 239-255, 1998.
- WADAS, T. M. Emerging inflammatory biomarkers with acute stroke. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, v. 21, p. 493-505, 2009.
- WANG, Q.; TANG, X. N.; YENARI, M. A. The inflammation response in stroke. *Journal of Neuroimmunology*, v. 184, p. 53-68, 2007.
- WATANABE, H.; ABE, H.; TAKEUCHI, S.; TANAKA, R. Protective effect of microglial conditioning medium on neuronal damage induced by glutamate. *Neuroscience Letters*, v. 289, p. 53-56, 2000.
- WEI, G.; DAWSON, V. L.; ZWEIER, J. L. Role of neuronal and endothelial nitric oxide synthase in nitric oxide generation in the brain following cerebral ischemia. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1455, p. 23-34, 1999.
- YENARI, M. A.; KAUPPINEN, T. M.; SWANSON, R. A. Microglial activation in stroke: therapeutic targets. Neurotherapeutics: *The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, v. 7, p. 378-391, 2010.