



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

## **AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA DE NANOCÁPSULAS CONTENDO ANTI-INFLAMATÓRIOS EM RATOS<sup>1</sup>**

**Emanueli Tainara Bender<sup>2</sup>, Juliana Andriolli Ribeiro<sup>3</sup>, Albanin Aparecida Mielniczki Pereira,<sup>4</sup> Silvane Souza Roman<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Trabalho de iniciação científica

<sup>2</sup> Bolsista CNPQ, Acadêmica do curso de Farmácia da URI Erechim

<sup>3</sup> Farmacêutica

<sup>4</sup> Doutora em Biologia Celular e Molecular pela UFRGS, Professora da Uri Erechim.

<sup>5</sup> Doutora em Bioquímica Toxicológica pela UFSM, Professora da URI Erechim.

Resumo:

Dentre a variedade de plantas utilizadas, destaca-se o açafrão (*Curcuma longa* L.), porém sua aplicação é limitada devido a desvantagens, para evitá-las a curcumina foi associada a nanopartículas poliméricas, aumentando sua eficácia terapêutica e reduzindo efeitos colaterais. O objetivo foi avaliar a toxicidade de nanocápsulas de núcleo lipídico, contendo curcumina em diferentes formulações após exposição aguda por via oral em camundongos Swiss machos. Ao avaliar os sinais clínicos relataram-se sinais leves de toxicidade, já no consumo de água e ração houve diminuição apenas do consumo de ração nos animais do grupo curcumina livre indicando indícios de toxicidade do fármaco em sua forma livre, o peso absoluto dos órgãos apresentou aumento no cérebro dos animais do grupo curcumina livre quando comparado ao grupo controle negativo de forma significativa. Frente aos resultados obtidos pode-se dizer que as nanocápsulas não mostraram ser tóxicas, somente a curcumina livre apresentou sinais leves de toxicidade.

Palavras-chave: Curcumina, toxicidade, nanocápsulas.

Introdução

Dentre a variedade de plantas utilizadas na medicina popular, destaca-se o extrato de açafrão (*Curcuma longa* L.). Uma erva perene da família Zingiberaceae, nativa do sul da Ásia, e cultivada extensivamente em todos os ambientes de clima quente (Araújo et al, 2016). A planta de *C. longa* L. possui um rizoma com inúmeras ramificações que exibem cor alaranjada, que se dá pela presença de pigmentos curcuminoides como a curcumina (Gonçalves et al, 2014).

Um estudo realizado por Martinez et al. (2017) mostrou que a aplicação preventiva de enemas contendo curcumina foi capaz de auxiliar na melhora da inflamação de mucosas. A curcumina também mostrou ser um excelente antioxidante em diferentes testes *in vitro* quando comparada com compostos antioxidantes convencionais, podendo ser utilizada para diminuir ou prevenir a oxidação lipídica de produtos farmacêuticos e alimentícios, retardando a formação de produtos de oxidação e assim prolongar a vida de prateleira dos produtos (Martinez et al, 2017).

A curcumina (Figura 1) possui efeitos anti-inflamatórios, anticancerígenos, antioxidantes e



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

antimicrobianos, como indicam alguns estudos já realizados por Swanson et al. (2010) que mostraram que o extrato de *C. longa* tem efeitos antioxidantes e a capacidade de modular a resposta inflamatória. Hamzah (2011) avaliou o efeito antiinflamatório do gel tópico com curcumina no modelo de edema de pata de ratos induzido por carragenina, que ao final do estudo apresentou uma redução de 30% no edema dos ratos tratados com o gel contendo curcumina. A curcumina também demonstrou sua utilidade para o tratamento de doenças, como diabetes, Alzheimer, Parkinson e artrite (Mazzarino et al., 2010).

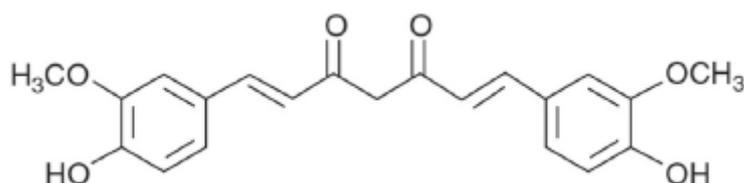


Figura 01: Molécula de Curcumina

Apesar do grande potencial terapêutico que a curcumina apresenta, sua aplicação clínica é limitada por apresentar diversas desvantagens. Trata-se de um fármaco com baixa solubilidade aquosa, dificultando a administração pela via intravenosa, e quando administrado por via oral o fármaco é pouco absorvido pelo intestino (Syng-ai et al., 2004). Para evitar que esses problemas ocorram a curcumina foi associada a transportadores coloidais, as nanopartículas poliméricas, devido ao seu potencial de aumentar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais indesejáveis das drogas.

A nanotecnologia vêm crescendo como uma excelente estratégia para melhorar a dissolução e biodisponibilidade oral de fármacos que possuem pouca solubilidade em água, além de proteger o fármaco da degradação química e enzimática, permitindo uma melhor resposta terapêutica (Hillaireau e Couvreur, 2009).

As nanopartículas são capazes de transportar fármacos insolúveis em água por via intravenosa, protegem a molécula da degradação *in vivo*, e controlam a liberação do fármaco, pois são formadas por um invólucro polimérico que contém um núcleo oleoso, desta forma o fármaco pode estar dissolvido neste núcleo e/ou adsorvido a parede polimérica (Paese, K. 2008). Porém as nanopartículas também apresentam desvantagens, dentre elas serem derivadas de solventes orgânicos, os quais são necessários na sua preparação e ainda a citotoxicidade do polímero utilizado como invólucro do fármaco (Mazzarino et al, 2010). Sendo que as nanopartículas obtidas a partir de polímeros, podem ter na sua composição polímeros sintéticos como policaprolactona (PCL) ou polímeros naturais como a quitosana (Souza, Mattoso e Moura, 2014).

Devido ainda ser uma tecnologia recente, estudos toxicológicos de nanocápsulas são fundamentais para que se faça um uso seguro na saúde humana, pois estes estudos permitem o estudo da menor concentração tóxica dessas substâncias no organismo, e também avaliar quais os órgãos mais afetados (OBERDÖSTER et al., 2007).



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

Nos últimos anos, a maioria das pesquisas foi centrada em estudos *in vitro*, entretanto, os resultados destes estudos necessitam também ser avaliados em experimentos *in vivo* para o avanço na utilização de nanocarreadores na área médica. Levando isso em consideração, o objetivo deste trabalho foi avaliar a toxicidade de nanocápsulas de núcleo lipídico (NLCs), contendo curcumina em diferentes formulações após exposição aguda por via oral em camundongos Swiss machos.

#### Metodologia

Para os testes foram utilizados 47 camundongos machos da linhagem Swiss, pesando entre 30 e 40 g, com cerca de 60 dias de idade, oriundos do Biotério da URI - Campus Erechim.

Os animais foram divididos em 9 grupos conforme mostra a tabela 01.

Tabela 01: Divisão dos grupos representando as formulações que cada um recebeu no primeiro dia de experimento.

Grupos/ Formulações	n° animais
Controle negativo	5
Curcumina - fármaco livre	4
NC1-CUR - nanocápsulas negativas, revestidas com polisorbato 80 (contendo curcumina)	4
NC2-CUR - nanocápsulas positivas, revestidas com eudragit (contendo curcumina)	5
NC3-CUR - nanocápsulas negativas, revestidas com PEG (contendo curcumina)	5
NC4-CUR - nanocápsulas positivas, revestidas com quitosana (contendo curcumina)	5
NC1-BR - nanocápsulas negativas, revestidas com polisorbato 80 (sem fármaco)	5
NC2-BR - nanocápsulas positivas, revestidas com eudragit (sem fármaco)	5
NC3-BR - nanocápsulas negativas, revestidas com PEG (sem fármaco)	4
NC4-BR - nanocápsulas positivas, revestidas com quitosana (sem fármaco)	5

O teste de toxicidade aguda ocorre após um único contato (dose única), avaliando a mortalidade, imobilidade dos organismos e influência no metabolismo. Além disso, o protocolo prevê observação dos animais ao longo de 14 dias. No primeiro dia do experimento foi administrado o fármaco livre e associado as diferentes formulações (tabela 1), por via oral (gavagem). Em seguida, os animais foram avaliados quanto aos sinais clínicos comportamentais, nos tempos de 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h e 8 h e, a partir de então foram avaliados a cada três dias, até o décimo quarto dia (Malone e Robichaud, 1962).

Para esta avaliação macroscópica os dados foram tabulados em uma escala de 0 a 4 (ausente, pouco, moderado, intenso), para posterior análise. Também foram observados e registrados os dados fisiológicos quanto ao peso, consumo de água e consumo de ração, mortalidade e alterações comportamentais anormais no decorrer do estudo.

Foram realizados testes de normalidade (Shapiro-Wilk). Os dados apresentaram, distribuição paramétrica, assim, foram submetidos a análise de variância, seguida por teste de Tukey quando



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

$p < 0,05$ . As análises foram efetuadas no software R.

## Resultados

### Sinais clínicos de toxicidade

Ao longo do experimento não foram encontrados mortalidade nos animais dos diferentes grupos. A Tabela 02 mostra os parâmetros de toxicidade nos diferentes tempos e grupos. No decorrer do experimento, dentre os diferentes parâmetros analisados somente o eriçamento de pêlo, redução da atividade motora e o ato dos animais lambe-se foram constatados.

Dentre os parâmetros avaliados somente a atividade motora reduzida, no tempo de 15 minutos, que apresentou diferença estatística significativa em relação aos outros grupos. Foi visto que os animais do grupo curcumina livre tiveram a sua atividade diminuída quando comparada aos grupos controle negativo e NC2-Cur. Ainda no tempo de 15 minutos, em função do aumento do número de escores do grupo NC1-Br, foi visto que este teve sua atividade motora diminuída quando comparado ao grupo controle negativo.

Tabela 02: Número de animais indicando a intensidade dos parâmetros de toxicidade (0= ausência; 1= pouco; 2= moderado; 3= intenso) nos diferentes tempos e grupos.





**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

### Peso corporal

Analisando a Tabela 03, podemos observar que ao longo do experimento (1-14) os diferentes grupos não apresentaram diferença significativa no peso corporal, quando comparados aos grupos curcumina livre e controle negativo.

Tabela 03: Ganho de massa corporal dos animais (média e desvio padrão-DP) dos diferentes grupos ao longo do experimento.

Grupos	Período do experimento (dias)									
	1-4		4-7		7-10		10-14		1-14	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Controle negativo	0,79 ab*	1,08	0,66 a	0,42	-0,43 a	0,56	2,39 a	1,96	3,41 a	1,49
Curcumina livre	1,31 ab	1,73	0,18 a	1,04	-0,51 a	0,50	0,95 a	1,29	1,92 a	1,31
NC1-Cur	0,09 b	1,29	0,38 a	0,91	-0,41 a	1,13	1,59 a	1,15	1,64 a	1,26
NC2-Cur	2,45 a	1,09	-0,76 a	0,53	-0,04 a	0,43	1,60 a	1,98	3,26 a	1,70
NC3-Cur	1,44 ab	1,33	-0,82 a	0,82	0,36 a	0,63	1,42 a	0,42	2,40 a	1,24
NC4-Cur	2,20 a	1,17	-0,37 a	1,74	-0,50 a	0,71	1,40 a	0,65	2,72 a	1,59
NC1-br	2,24 ab	1,76	0,07 a	0,52	-0,02 a	0,57	0,89 a	0,96	3,17 a	1,36
NC2-br	1,74 ab	0,77	-0,13 a	0,71	-0,27 a	0,52	1,52 a	0,51	2,86 a	1,11
NC3-br	2,66 a	0,39	0,01 a	0,39	0,19 a	0,60	1,87 a	0,43	4,73 a	1,23
NC4-br	1,80 ab	0,47	0,21 a	0,38	0,45 a	0,34	1,53 a	0,41	4,00 a	0,79

\* Médias seguidas de letra diferente na coluna diferem entre si, considerando o teste de Tukey a 5% de probabilidade ( $p < 0,05$ ).

### Consumo de ração

Analisando a tabela 04 pode-se observar que no primeiro período do experimento (1-4) tanto os animais que receberam nanocápsulas contendo curcumina como as nanocápsulas brancas apresentaram maior consumo quando comparado ao grupo controle negativo. Já os animais do grupo curcumina livre apresentaram menor consumo de ração comparados aos grupos NC2-Cur, NC3-Cur, NC4-Cur, NC1-Br, NC2-Br e NC4-Br.

No período de 4-7 dias foi visto que todos os grupos apresentaram maior consumo de ração quando comparados ao controle negativo. Neste mesmo período observou-se que o grupo NC4-Cur teve menor consumo comparado ao grupo curcumina livre. No mesmo período ainda, foi visto que o grupo curcumina livre apresentou menor consumo quando comparado aos grupos NC1-Cur, NC3-Br e NC4-Br.

Quando avaliado o consumo de ração do período de 7-10 dias, foi observado que todos os grupos apresentaram menor consumo comparados ao controle negativo. Ainda observou-se que o grupo NC1-Cur teve menor consumo de ração comparado à curcumina livre. Também notou-se que o grupo curcumina livre reduziu seu consumo de ração quando comparado ao grupo NC3-Br.



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

No período de 10-14 dias foi visto que todos os grupos, inclusive curcumina livre, tiveram menor consumo comparados ao controle negativo, ou seja, os grupos que possuíam o fármaco nano encapsulado, aqueles que eram apenas nanocápsula branca e o fármaco na forma livre apresentaram menor consumo. O grupo curcumina livre, também nesse período (10-14), consumiu menos quando comparado com o grupo NC3-Br.

Analisando os diferentes dias de experimento (1-14) foi visto que todos os grupos tiveram maior consumo de ração comparado ao controle negativo, inclusive o grupo curcumina livre. Já os grupos NC4-Cur e NC2-Br apresentaram consumo de ração reduzido em comparação ao grupo curcumina livre. E também o grupo curcumina livre apresentou menor consumo de ração comparado ao grupo NC3-Br.

Tabela 04: Consumo médio de ração dos animais e desvio padrão (DP) nos diferentes grupos ao longo do experimento

Grupos	Período do experimento (dias)									
	1-4		4-7		7-10		10-14		1-14	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Controle negativo	17 d*	0,20	16,03 f	0,22	10,31 d	0,43	34,27 a	0,57	77,62 f	9,19
Curcumina-livre	28,71 a	1,47	20,80 cd	2,42	18,45 b	1,74	19,42 c	2,00	87,38 bcd	4,53
NC1-Cur	29,78 a	0,55	26,01 a	0,81	14,54 c	1,67	21,81 c	2,20	92,13 b	5,99
NC2-Cur	25,88 b	0,59	21,55 bc	1,06	18,03 b	0,70	21,02 c	1,26	86,49 bcde	3,00
NC3-Cur	24,06 bc	1,09	19,03 de	0,88	17,30 b	0,83	21,78 c	0,68	82,17 def	2,77
NC4-Cur	24,45 bc	0,58	17,80 ef	0,93	17,48 b	1,54	20,97 c	0,54	80,71 ef	3,03
NC1-br	25,30 b	1,69	20,94 cd	1,17	18,53 b	0,80	19,28 c	0,58	84,05 cde	2,89
NC2-br	22,86 c	0,87	18,93 de	1,56	16,34 bc	0,71	19,59 c	1,06	77,72 f	2,59
NC3-br	30,41 a	1,05	23,95 ab	0,93	23,04 a	1,00	25,61 b	0,50	103,01 a	3,04
NC4-br	25,63 b	0,93	23,68 ab	0,74	18,16 b	0,52	20,77 c	1,28	88,23 bc	3,03

\* Médias seguidas de letra diferente na coluna diferem entre si, considerando o teste de Tukey a 5% de probabilidade ( $p < 0,05$ ).

#### Consumo de água

Ao analisar o consumo de água nos primeiros dias de experimento (1-4) foi visto um aumento em todos os grupos quando comparados ao controle negativo, porém reduzido em relação ao grupo curcumina livre.

No período de 4-7 dias os grupos curcumina livre, NC1-Cur, NC2-Cur, NC3-Cur e NC3-Br apresentaram maior consumo de água comparados ao grupo controle negativo. Também foi visto que todos os grupos, exceto NC3-Br, apresentaram menor consumo de água comparados à curcumina livre.

Analisando ainda o consumo de água, no período de 7-10 dias, observou-se que os grupos curcumina livre, NC1-Cur, NC3-Cur, Nc1-Br e NC3-Br tiveram menor consumo comparados ao



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

controle negativo. Foi visto ainda, que todos os grupos tiveram menor consumo de água comparados ao grupo curcumina livre.

No período de 10-14 dias todos os grupos tiveram o consumo de água diminuído comparado ao controle negativo. Já os animais do grupo curcumina livre apresentaram menor consumo comparados aos grupos NC1-Cur, NC2-Br e NC3-Br.

Ao longo do experimento (1-14) foi visto que os grupos NC4-Cur e NC1-Br apresentaram menor consumo de água comparados ao grupo controle negativo. E os grupos NC1-Cur, NC3-Cur e NC3-Br apresentaram, maior consumo de água em comparação ao grupo controle. Além disso, todos os grupos apresentaram menor consumo de água em relação ao grupo da curcumina livre no decorrer do experimento.

Tabela 05: Consumo médio de água dos animais e desvio padrão (DP) nos diferentes grupos ao longo do experimento.

Grupos	Período do experimento (dias)									
	1-4		4-7		7-10		10-14		1-14	
	Média	SD	Média	SD	Média	SD	Média	SD	Média	SD
Controle negativo	20,95 f*	0,88	24,41 de	0,46	21,02 de	0,92	39,91 a	1,92	106,30 de	8,10
Curcumina-livre	38,34 a	0,36	30,03 a	1,03	31,70 a	0,52	30,54 de	0,56	130,61 a	3,50
NC1-Cur	34,14 b	0,33	27,85 b	0,29	22,63 bc	0,31	32,71 bc	0,55	117,35 b	4,68
NC2-Cur	30,70 c	0,64	25,5 cd	0,34	20,00 e	1,06	30,15 de	1,08	106,34 de	4,48
NC3-Cur	29,99 c	1,75	25,86 c	0,79	22,73 bc	0,56	31,22 cd	0,89	109,80 c	3,60
NC4-Cur	29,01 cd	1,28	23,56 e	0,83	20,60 de	0,89	28,70 e	0,22	101,87 f	3,73
NC1-br	24,37 e	0,29	25,42 cd	0,44	24,12 b	0,09	28,85 e	0,39	102,76 f	1,96
NC2-br	29,03 cd	0,79	25,08 cd	0,39	21,73 cd	0,49	33,68 b	0,67	109,53 cd	4,61
NC3-br	32,95 b	0,06	29,60 a	0,86	23,88 b	0,46	33,82 b	0,26	120,25 b	4,06
NC4-br	27,97 d	0,32	24,53 cde	0,71	21,97 cd	0,80	28,81 e	0,16	103,28 ef	2,86

\* Médias seguidas de letra diferente na coluna diferem entre si, considerando o teste de Tukey a 5% de probabilidade ( $p < 0,05$ ).

Peso absoluto e relativo dos órgãos

Foi visto uma redução estatisticamente significativa da massa dos rins nos grupos NC1-Br (1,312) e NC2-Cur (1,302) quando comparado ao grupo controle negativo (1,650).

Na figura 03 podemos notar o peso absoluto dos órgãos. Pode-se notar que o grupo curcumina livre (0,498) apresentou aumento de peso no cérebro dos animais quando comparado ao grupo controle negativo (0,356) de forma significativa.



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

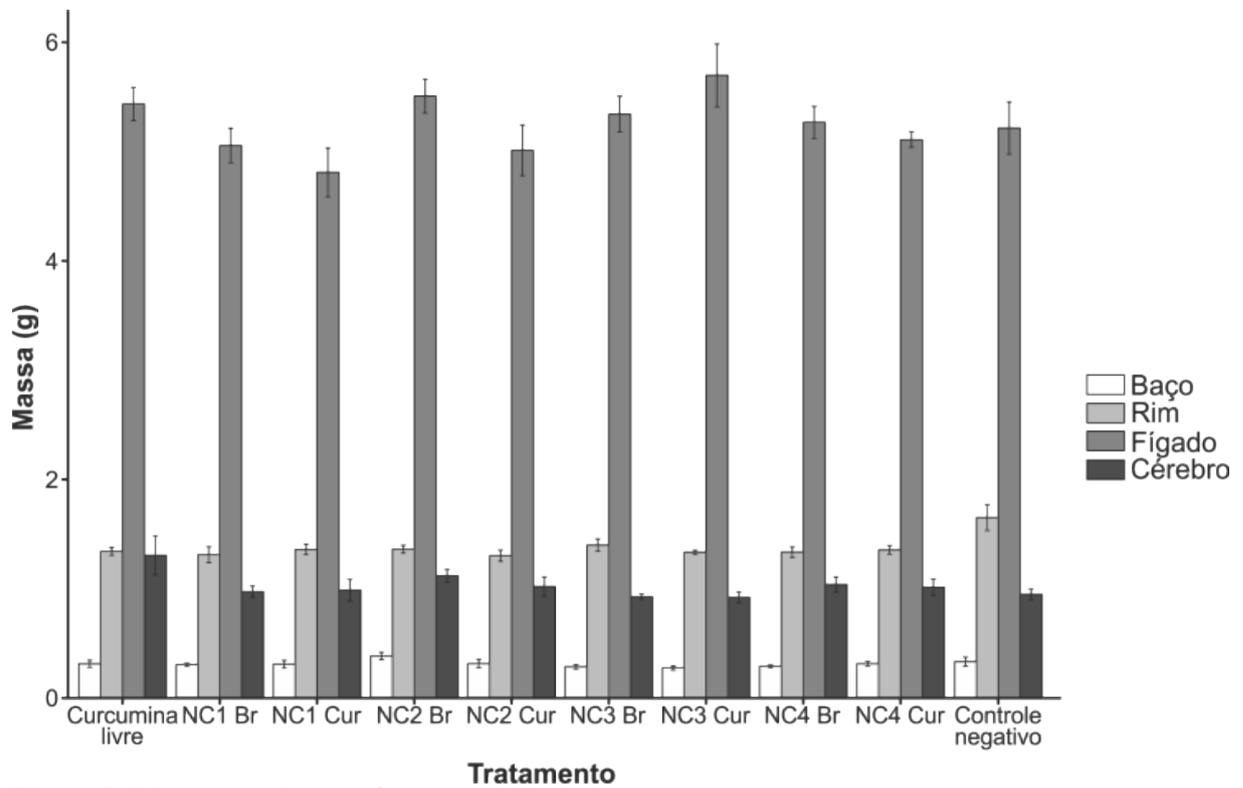


Figura 2: Massa relativa dos órgãos



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

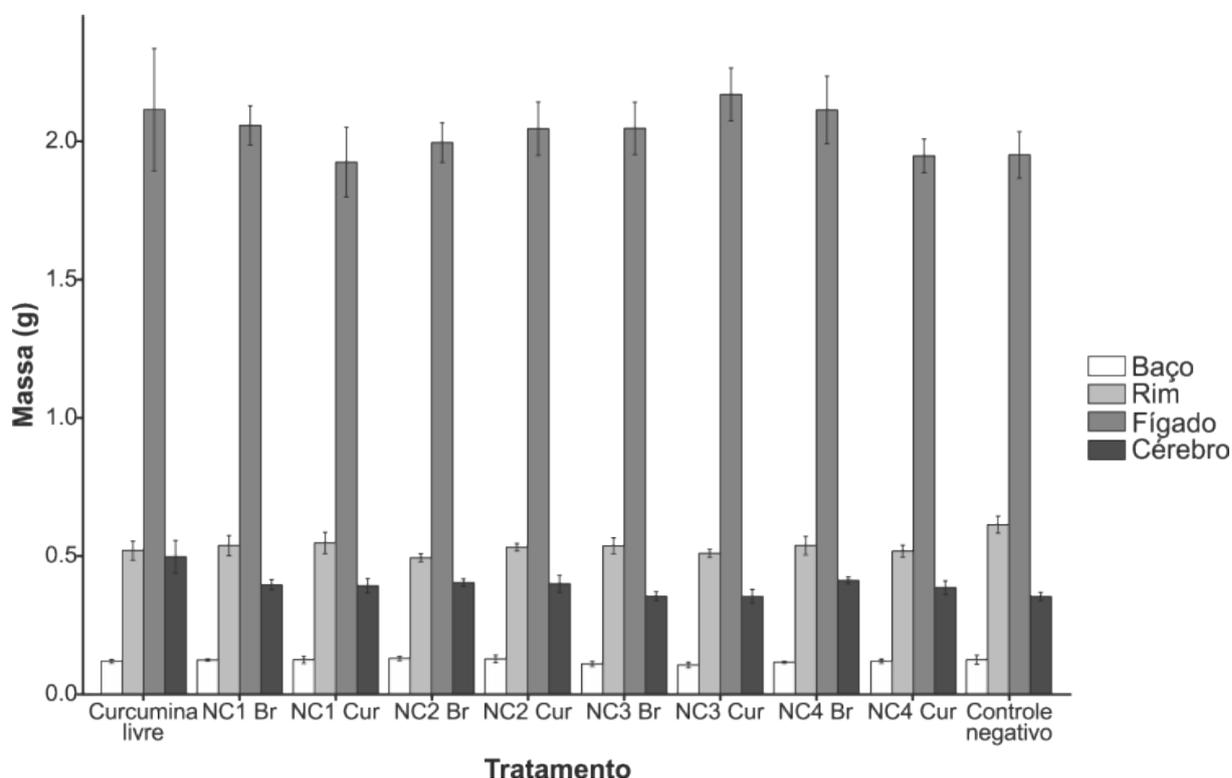


Figura 3: Massa absoluta do órgãos.

### Discussão

Avaliando os sinais clínicos pode-se relatar que trataram-se sinais leves de toxicidade, indicando que estes devem ser melhor investigados para que se possa concluir se ocorreu toxicidade ou não, pois avaliando os diferentes dias de tratamento somente no primeiro dia de experimento foi visto maior intensidade de atividade motora reduzida significativa nos animais do grupo curcumina livre em relação ao grupo controle. Portanto, conclui-se que somente este dado não é suficiente para determinar a toxicidade, pois é necessário um conjunto de diferentes parâmetros de avaliação e protocolos para que se possa afirmar a toxicidade (SILVA et al, 2016).

Frente aos resultados obtidos no consumo de ração, pode-se observar que ao longo do experimento os animais do grupo curcumina livre tiveram o consumo de ração diminuído, indicando um sinal de toxicidade do fármaco em sua forma livre no organismo dos animais. Isso pode ser explicado devido à curcumina livre estar disponível e ser absorvida a nível sistêmico. Já os grupos contendo a curcumina nano encapsulada não tiveram o consumo de ração alterado, o que não demonstra sinais de toxicidade, sugestivo desses sistemas permitirem que a substância que nela está contida, mesmo que em elevadas concentrações, sejam direcionadas diretamente a um sítio específico, sendo também capazes de proteger o princípio ativo e ainda a sua atividade na circulação sistêmica (Codevilla et al, 2015). Esses dados também sugerem que a toxicidade da nanocápsula é independente da carga (positiva ou negativa) e do polímero que foi utilizado em seu desenvolvimento (PEG, polisorbato 80, eudragit ou quitosana), podendo-se usar qualquer um



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

destes para nano encapsular fármacos.

Tratando-se da escala nano são encontradas poucas avaliações a respeito de sua toxicidade in vivo e geralmente, são estudos com associação a um fármaco e não somente da nanocápsula (branca) (Bulcão, 2013). No estudo de HUANG e colaboradores (2010) verificaram a toxicidade aguda de nanopartículas de um polímero de poli- $\epsilon$ -caprolactona-poli- $\epsilon$ -caprolactona, ou seja, somente a nanocápsula branca, e após múltiplas administrações não foram observadas alterações patológicas em diversos órgãos, não ocorreram efeitos adversos, efeitos mutagênicos ou aberrações cromossômicas, entretanto os autores relataram que mais estudos que demonstrem os limiares de toxicidade são necessários.

Em um estudo de Lin et al. (2012) prepararam sistemas nano particulados contendo curcumina, e demonstraram que a atividade citotóxica da curcumina associada a esses sistemas foi maior que a curcumina livre quando testada em células sensíveis a curcumina, e muito mais ativa contra células que mostravam-se resistentes à curcumina. Frente a isso, é possível concluir que a curcumina mostra-se com maior efetividade quando encapsulada em sistemas poliméricos do que quando utilizada em sua forma livre.

É importante ressaltar que os diferentes polímeros, utilizados neste trabalho, para a nano encapsulação da curcumina e também aqueles que tratavam-se somente da nano branca, não mostraram ser tóxicos, dessa forma pode-se dizer que ambos os polímeros podem ser utilizados no desenvolvimento de nanocápsulas, pois não houve um polímero em específico que mostrou causar toxicidade.

Diante dos resultados frente ao consumo de água observa-se que não houve um grupo em específico que apresentou indícios de toxicidade. Porém foi observado que os animais do grupo curcumina livre tiveram um aumento significativo no consumo de água, o que não indica toxicidade, mas esse consumo elevado de água pelos animais do grupo curcumina livre pode ser explicado devido a curcumina tratar-se de um flavonoide, o que caracteriza o sabor adstringente das plantas e que são responsáveis pelas cores marcantes (De Araújo, 2006). Isso explica a cor expressiva da curcumina (amarelo), e também sabor ruim do fármaco, o que pode ter feito com que os animais que receberam o fármaco curcumina livre fizessem a ingestão de maior quantidade de água para livrarem-se do sabor do fármaco.

A análise do peso dos órgãos é imprescindível para fornecer informações prévias de toxicidade de substâncias que adentram em um organismo, pois pode indicar lesões nos sistemas pelos quais elas passam ao serem metabolizadas (Oshio et al., 2014; Silva et al., 2016). Os resultados mostram ausência de toxicidade nos órgãos analisados, pois somente um aumento do peso dos órgãos seria indicativo de toxicidade (Cunha et al., 2009). E ainda, alterações no tamanho dos rins podem ocorrer por ordem de processos naturais do organismo (Sampaio et al., 2012), portanto, não evidenciou-se desequilíbrio de peso nos órgãos entre os animais dos diferentes grupos, demonstrando ausência de toxicidade nas vias metabólicas e de excreção. Um estudo realizado com a planta Ayahuasca observou aumento no cérebro dos animais quando comparados ao grupo controle, e estes resultados sugerem toxicidade crônica da planta nos animais submetidos ao experimento (Santos et al., 2017).



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

#### Conclusão

Frente aos resultados obtidos neste trabalho, pode-se dizer que as nanocápsulas contendo a curcumina ou brancas não mostraram ser tóxicas, independente da carga ou polímero, entretanto, a curcumina livre apresentou sinais leves de toxicidade, mas que devem ser melhor investigados com demais parâmetros metodológicos previstos neste PTB. Vale ressaltar que a curcumina trata-se de um importante fármaco de origem natural, mas que apresenta baixa biodisponibilidade quando administrado por via oral, porém suas propriedades terapêuticas podem ser potencializadas mediante a utilização da nanotecnologia, portanto é de extrema importância o conhecimento da toxicidade desses sistemas nano particulados.

#### Referências Bibliográficas

ARAUJO, Lilhian A. et al. Physicochemical/photophysical characterization and angiogenic properties of Curcuma longa essential oil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 88, n. 3, p. 1889-1897, 2016. BULCÃO, Rachel Picada. Avaliação toxicológica in vivo de nanocápsulas poliméricas biodegradáveis. 2013.

CODEVILLA, Cristiane Franco et al. Incorporação da curcumina em sistemas nanoestruturados: Revisão. *Ciência e Natura*, v. 37, n. 5, p. 152-163, 2015.

CUNHA, Luiz C. et al. Avaliação da toxicidade aguda e subaguda, em ratos, do extrato etanólico das folhas e do látex de *Synadenium umbellatum* Pax. *Rev Bras Farmacogn*, v. 19, p. 403-411, 2009.

DE ARAÚJO, Maria Eduarda Machado. Corantes naturais para têxteis-da antiguidade aos tempos modernos. *Conservar Património*, v. 3, n. 4, p. 40, 2006.

DEVARJAN, D. Update on Mechanisms of Ischemic Acute Kidney Injury. *Nephrology and Hypertension*, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, Ohio. *J. Am. SocNephrol*. 17: 1503-1520, 2006.

GONÇALVES, Gisele Mara Silva et al. Use of Curcuma longa in cosmetics: extraction of curcuminoid pigments, development of formulations, and in vitro skin permeation studies. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 50, n. 4, p. 885-893, 2014.

HAMZAH, M. M. Evaluation of topical preparations containing Curcuma, Acacia and Lupinus extracts as an anti-inflammatory drugs. *International Journal of Applied Research in Natural Products*, v. 4, n. 2, p. 19-23, 2011.

HENICS, T; WHEATLEY, D. N. Cytoplasmic vacuolation, adaptation and cell death: a view on new perspectives and features. *Biology of the Cell*, v. 91, n. 7, p. 485-498, 1999.

HILLAIREAU, Hervé; COUVREUR, Patrick. Nanocarriers' entry into the cell: relevance to drug delivery. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 66, n. 17, p. 2873-2896, 2009.



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)

HUANG, Y.; GAO, H.; GOU, M.; VOCÊ, H.; LIU, Y.; GAO, Y.; al de et. Toxicidade aguda e genotoxicidade estuda em poly (varepsilon-caprolactone) - poly (glycol de etileno) - nanomateriais de poly (varepsilon-caprolactone). Pesquisa de mutação, v. 696, n. 2, p.101-6, 2010.

Lin, YL et al. A Lipo-PEG-PEI complex for encapsulating curcumin that enhances its antitumor effects on curcumin sensitive and curcumin-resistance cells. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, 8, 318-327, 2012.

MARTINEZ, Carlos Augusto Real al de et. Influência da aplicação de enemas com extrato oleoso de curcumina (longa de Curcuma) no conteúdo de tecido de mucins neutro e ácido na mucosa colônica sem fluxo fecal. Diário de Coloproctology (Rio de Janeiro), v. 37, n. 4, p. 312-319 2017.

MAZZARINO, Leticia et al. Desenvolvimento de sistemas nanoestruturados contendo curcumina e avaliação in vitro e in vivo em modelo de melanoma murino B16-F10. 2009.

OBERDÖRSTER, Günter; STONE, Vicki; DONALDSON, Ken. Toxicology of nanoparticles: a historical perspective. Nanotoxicology, v. 1, n. 1, p. 2-25, 2007.

OSHIO, L. T., et al. Efeito do Extrato de Ginkgo biloba (EGb) sobre a toxicidade sistêmica e órgãos do sistema reprodutor masculino de ratos Wistar adultos. Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais-Animais e Humanos Interdisciplinary Journal of Experimental Studies, v. 6, 2014.

PAESE, Karina. Desenvolvimento tecnológico, estudo da fotoestabilidade e avaliação da permeação cutânea in vitro da benzofenona-3 a partir de nanocápsulas poliméricas incorporadas em diferentes veículos semi-sólidos. 2008.

SAMPAIO, J., et al. Estudo da genotoxicidade in vitro e in vivo após exposição aguda e subcrônica de extratos aquosos de Ilex paraguariensis A. St.-Hil. obtidos por infusão. Revista Brasileira de Biociências, v. 10, n. 4, p. 462-467, 2012.

SANTOS, A. A. et al. Reproductive effects of the psychoactive beverage ayahuasca in male Wistar rats after chronic exposure. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 27, n. 3, p. 353-360, 2017.

SILVA, S. L. D. et al. Preclinical acute toxicological evaluation of the methanolic stem bark extract of Parahancornia amapa (Apocynaceae). Acta Amazonica, 46(1), 73-80, 2016.

SOUZA, J. R.; MATTOSO, L. H. C.; DE MOURA, M. R. Padronização da síntese de nanocápsulas poliméricas de PCL contendo óleo essencial de cravo para aplicação como biomaterial, 2014.

SWANSON, Cheri et al. Biomarker analysis confirms the antioxidant and anti inflammatory activity of a colorless turmeric extract in vitro. Journal of the American Academy of Dermatology, v. 62, n. 3, p. AB23, 2010.

SYNG-AI, Christine; KUMARI, A. Leela; KHAR, Ashok. Effect of curcumin on normal and tumor cells: role of glutathione and bcl-2. Molecular Cancer Therapeutics, v. 3, n. 9, p. 1101-1108, 2004.



6° CONGRESSO  
INTERNACIONAL  
EM SAÚDE CISaúde

Vigilância em Saúde: Ações de Promoção,  
Prevenção, Diagnóstico e Tratamento



**Tipo de trabalho:** TRABALHO COMPLETO (MÍNIMO 08 PÁGINAS, MÁXIMO 15 PÁGINAS)