

## **EFEITO DO ÓLEO ESSENCIAL OBTIDO DO COENTRO (*Coriandrum sativum* L.) SOBRE A HEPATOTOXICIDADE INDUZIDA PELO PARACETAMOL**

Valter Eduardo Cocco Salvadego (PIBIC/CNPq/Uem), Silvana Martins Caparroz Assef (Orientadora), Roberto Kenji Nakamura Cuman (Co-orientador), e-mail: eduardosalvadego@hotmail.com

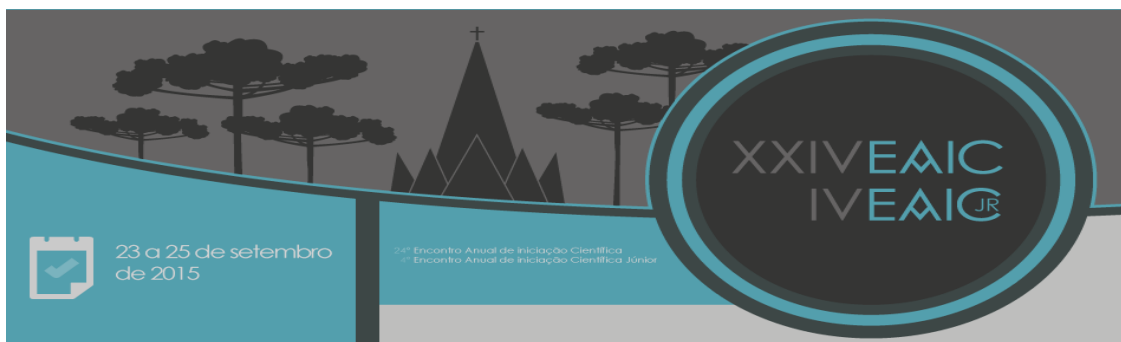
Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde/Maringá, PR.

**Área e subárea do conhecimento: 4.03.03.00-4**

**Palavras-chave:** coentro, *Coriandrum sativum*, hepatotoxicidade

### **Resumo:**

O paracetamol é uma das drogas mais prescritas para o tratamento da dor e hipertermia. Entretanto, em doses elevadas (*overdose*) é uma das principais causas de toxicidade. O coentro (*Coriandrum sativum* L.) é uma espécie vegetal pertencente à família *Umbelliferae*, sendo utilizado como tempero na culinária, especialmente na região nordeste. Além de suas propriedades digestivas, o coentro é utilizado como antipirético, anti-helmíntico e analgésico no tratamento do reumatismo e dores articulares. O óleo essencial da semente do coentro (OEC) é empregado em preparações farmacêuticas como flavorizantes e edulcorantes em medicamentos, bebidas alcoólicas e também perfumaria. Neste trabalho investigamos o efeito do OEC sobre a hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol em murinos. O OEC foi analisado por cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas. Para avaliação da hepatotoxicidade experimentalmente induzida, foram quantificados os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). O peso do fígado dos animais foi utilizado para o cálculo do índice hepático. Os resultados obtidos por cromatografia (análise por CG/MS) do OEC indicaram o linalol como componente majoritário (82,2%). Os animais tratados com paracetamol apresentaram um aumento significativo no índice hepático. Também houve uma elevação significativa nas concentrações séricas de ALT e de AST dos animais tratados com o paracetamol; as quais foram reduzidas após o tratamento com OEC nas doses de 250 e 500 mg/Kg. Os resultados preliminares indicaram que o principal constituinte do OEC é o linalol. O OEC nas doses de 250 e 500 mg/Kg administrado por via oral foi efetivo em reduzir as alterações hepáticas atribuídas à toxicidade experimental induzida pelo paracetamol.



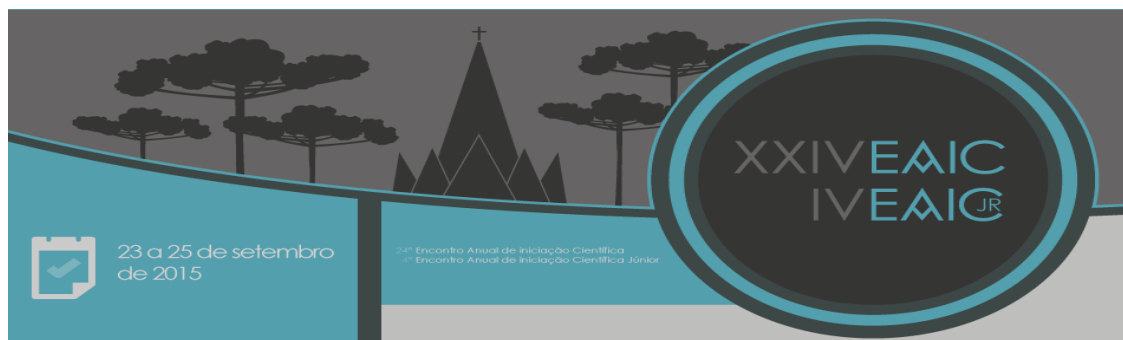
## Introdução

O paracetamol é uma das drogas mais prescritas para o tratamento da dor e hipertermia sendo seguro em doses terapêuticas. Entretanto, a utilização de doses elevadas (*overdose*) sob uso crônico é uma das principais causas de toxicidade. Esta toxicidade ocorre por uma reação de biotransformação pelo citocromo P-450 (complexo enzimático envolvendo oxidases), com formação do metabólito reativo N-acetil-p-benzoquinona-imina (NAPQI), sendo esse metabólito normalmente conjugado com glutathione reduzida (GSH). As alterações estruturais, a degeneração e a necrose tecidual, associam-se à elevação de marcadores séricos hepáticos, cardíacos e renais. O coentro (*Coriandrum sativum* L.) é uma espécie vegetal pertencente à família Umbelliferae; no Brasil, as folhas são amplamente utilizadas como tempero na culinária, especialmente na região nordeste. As folhas e os frutos apresentam propriedades carminativas e estomáquicas. Além de suas propriedades digestivas, o coentro é utilizado como antipirético, anti-helmíntico e analgésico no tratamento do reumatismo e dores articulares. A planta apresenta atividade antioxidante, sendo importante na captação de radicais livres, na inibição da lipoxigenase e da peroxidação de fosfolipídios, atuando como scavenger para radicais derivados do oxigênio, hidroxila e superóxido. O óleo essencial da semente do coentro (OEC) é empregado em preparações farmacêuticas como flavorizantes e edulcorantes em medicamentos, bebidas alcoólicas e também perfumaria. Neste trabalho investigamos o efeito do OEC sobre a hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol em murinos.

## Materiais e métodos

O material vegetal foi obtido do comércio do município Maringá-PR. O OEC das sementes do coentro foi obtido por meio da destilação por arraste de vapor de água utilizando-se o aparelho de Clevenger. O OEC foi analisado por cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (GC-MS) (Hewlett Packard 5890B SERIES II) e a identificação dos compostos presentes nos óleos essenciais foi realizada por comparação com o Sistema CG-MS (*Nist.62 Library*) e, também, por comparação com os índices de Kovats.

Foram utilizados camundongos (8 – 12 semanas), com peso entre 25-30g. O protocolo para estes experimentos foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UEM. Foram determinados o índice hepático e os níveis séricos das transaminases AST e ALT para avaliar a hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol. Camundongos balb/c Os animais foram divididos aleatoriamente em 5 grupos, com os seguintes tratamentos por gavagem:



Grupo I: veículo (solução salina, 0,1% de Tween 80); Grupo II: paracetamol, dose única de 3g/kg; Grupo III, IV e V : pré-tratamento com OEC em doses crescentes (150 mg/kg, 250 mg/kg e 500 mg/kg, respectivamente) via oral durante 7 dias, até o dia da administração do paracetamol. Os animais foram eutanaziados com *overdose* de solução anestésica (xilazina/quetamina). O sangue foi coletado, centrifugado e o soro foi utilizado para dosagens de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Para esta quantificação foram utilizando kits Labtest<sup>®</sup>, e realizado de acordo com a metodologia proposta pelo fabricante. O peso do fígado dos animais foi utilizado para o cálculo do índice hepático. Os resultados foram representados como média  $\pm$  E.P.M., e analisados por análise de variância (ANOVA), seguida do teste de *Tukey*, sendo atribuído  $p < 0,05$  como nível de significância.

## Resultados e Discussão

As análises por CG/MS do OEC indicaram o linalol como componente majoritário (82,2%). Outros compostos identificados foram:  $\alpha$ -pineno (4,0%), cânfora (2,6%),  $\delta$ -terpineno (2,6%), acetato de linalina (2,4%), p-cimeno (1,6%) dentre outros.

A hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol em ratos controles pode ser observada na Tabela 1. Animais tratados com paracetamol apresentaram um aumento significativo no índice hepático correspondendo à taxa do aumento de peso do fígado quando comparados aos animais controles. Houve um aumento significativo nos níveis de ALT (251.3%), de AST (155.2%) nos animais tratados com o paracetamol, com redução dos mesmos após o tratamento com OEC nas doses de 250 e 500 mg/Kg (Figura 1).

Tabela 1: Peso corporal (g), peso do fígado (g) e índice hepático em ratos 12 horas após a administração de paracetamol (3mg/Kg).

Tratamento	Peso corporal (g)	Peso do fígado (g)	Índice hepático
Controle	309 $\pm$ 11	11.63 $\pm$ 0.42	0.034
N + APAP	321 $\pm$ 6	11.39 $\pm$ 0.33	0.037*

Valores correspondem à média  $\pm$  EPM,  $n=8$  por grupo. \*  $p < 0.05$  grupo controle + paracetamol versus controle.

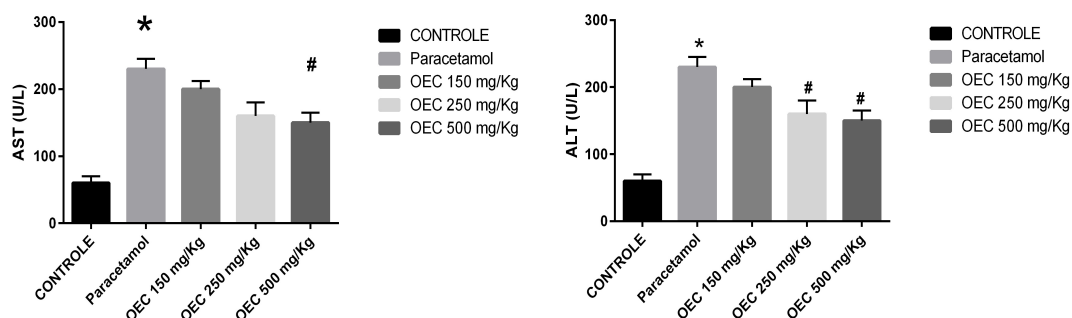
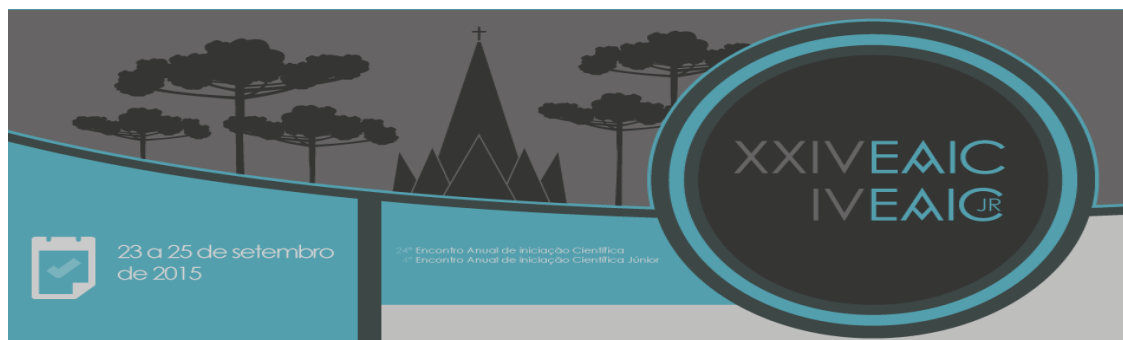


Figura 1 - Níveis séricos de AST e ALT obtidos de animais tratados ou não com paracetamol ou com paracetamol + óleo essencial de coentro. N= 8 para cada grupo de animais. \* p<0,05 em comparação com o grupo controle. #p<0,05 em comparação ao grupo paracetamol.

## Conclusões

Os resultados preliminares indicaram que o principal constituinte do OEC é o linalol. O OEC nas doses de 250 e 500 mg/Kg administrado por via oral reduziu as alterações funcionais hepáticas atribuídas à toxicidade experimental induzida pelo paracetamol.

## Referências

1. Jaeschke H., Williams CD, McGill MR, Xie Y., Ramachandran A. **Modelos de lesão hepática induzida por drogas para avaliação de fitoterápicos e outros produtos naturais** Food and Chemical Toxicology, 2013; 55: 279-289.
2. Hau DK-P., Wong RS-H., Cheng GY-M.. **Uso da silimarina como terapia retardada por lesão hepática aguda induzida por acetaminofeno.** Forschende Komplementarmedizin, 2010; 17 (4): 209-213.
3. Cordero-Pérez P., Torres-L. González, Aguirre-Garza M. **Efeito hepatoprotetor de extratos de ervas comerciais na doença hepática induzida pelo tetracloreto de carbono em ratos Wistar.** Farmacognosia, 2013; 5 (3):150-156
4. Knight, TR; Kurtz, A; Bajt, ML; Hinson, JA; Jaeschke, H. **Vascular and hepatocellular peroxynitrite formation during acetaminophen toxicity: role of mitochondrial oxidant stress.** Toxicology Science, 2001; 62: 212-220.

## Agradecimentos

CNPq, CAPES e Fundação Araucária.