

## **EFEITO HEPATOPROTETOR DO ÓLEO ESSENCIAL DA LAVANDA (*LAVANDULA ANGUSTIFOLIA* MILL) EM MODELO EXPERIMENTAL DE LESÃO INDUZIDA POR PARACETAMOL**

Louise Ferreira Iunklaus (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Francielli Maria de Souza Silva (Coorientadora), Roberto Kenji Nakamura Cuman (Orientador), e-mail: louiseiunklaus@hotmail.com.

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

**Área e subárea do CNPq/CAPES:** Farmácia/Análise Toxicológica

**Palavras-chave:** hepatotoxicidade, acetaminofeno, estresse oxidativo

### **Resumo:**

O paracetamol é um dos analgésicos e antipiréticos mais utilizados no mundo. No entanto, em doses elevadas pode causar hepatotoxicidade. O óleo essencial da lavanda (LEO) possui diversas propriedades farmacológicas descritas na literatura, tais como propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do LEO sobre o modelo de hepatotoxicidade induzida por paracetamol. Foram avaliadas as alterações funcionais hepáticas por meio de marcadores bioquímicos, a atividade da enzima mieloperoxidase no fígado e os níveis de marcadores séricos do estresse oxidativo. Os resultados obtidos demonstraram que o LEO nas doses de 200 e 400mg/kg possui efeito hepatoprotetor, evidenciado pela redução significativa dos marcadores bioquímicos e da atividade da enzima mieloperoxidase nos grupos que receberam pré-tratamento com o composto em estudo. O LEO também foi capaz de reduzir os marcadores de estresse oxidativo hepático, reduzindo os níveis de proteínas carboniladas, ROS e GSSG para valores comparáveis ao do grupo controle.

### **Introdução**

O paracetamol ou acetaminofeno (APAP) é um dos analgésicos e antipiréticos de venda livre mais utilizados no mundo. No entanto, em doses elevadas tem o potencial para causar hepatotoxicidade (BERNAL *et al.*, 2010). A intoxicação por paracetamol tem um espectro clínico que varia desde a elevação transitória e assintomática das transaminases, até insuficiência hepática aguda (IHA) e complicações sistêmicas. O modelo experimental de intoxicação por paracetamol vem sendo amplamente utilizado para o screening de potenciais drogas hepatoprotetoras. Apesar da relevância epidemiológica da hepatotoxicidade induzida por APAP, às

opções terapêuticas disponíveis para tratar ou impedir o seu desenvolvimento ainda são limitadas. Neste sentido, os produtos derivados de plantas vêm sendo muito estudados como alternativa terapêutica no tratamento e na prevenção de diversas doenças (SABINA *et al.*, 2011). O óleo essencial da lavanda apresenta diversas propriedades farmacológicas já descritas na literatura, incluindo propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (COSTA *et al.*, 2011). Com este propósito, seria desejável avaliar o efeito do LEO sobre o modelo de hepatotoxicidade induzida por paracetamol, o qual é o objetivo do presente estudo.

## Materiais e métodos

Camundongos Balb/c foram divididos aleatoriamente em 5 grupos e pré-tratados por via oral com veículo, silimarina (SLM 200 mg/kg) ou LEO (200 e 400 mg/kg) uma vez ao dia, por sete dias. Após o sétimo dia de tratamento, foi administrado uma dose única de acetaminofeno (APAP 250 mg/kg) para induzir a lesão hepática aguda. Após 12 horas da administração do APAP, os animais foram anestesiados por injeção i.p. de tiopental. O sangue foi coletado da veia cava em tubos contendo heparina para as dosagens dos marcadores bioquímicos de lesão hepática: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (ALP). Em seguida, o fígado foi removido cuidadosamente para determinação da atividade da enzima mieloperoxidase (MPO) e dos parâmetros de estresse oxidativo: conteúdo de TBARS, glutathiona reduzida (GSH), glutathiona oxidada (GSSG), o conteúdo de proteínas carboniladas e espécies reativas de oxigênio (ROS). Os dados foram expressos em média de erro padrão (SEM). A análise estatística que foi realizada é de análise de variância (ANOVA), seguida de testes de Tukey para comparação entre cada subgrupo de tratamento.

## Resultados e Discussão

A administração de APAP nos camundongos promoveu lesão hepática significativa, como evidenciado pela elevação das enzimas hepáticas séricas (ALT, AST e ALP) em comparação com o grupo controle (Tabela 1). Por outro lado, o tratamento com LEO (200 e 400 mg/kg) promoveu uma diminuição significativa nas atividades séricas da ALT, AST e ALP, quando comparados para o grupo APAP. Resultados semelhantes foram encontrados após o tratamento com SLM.

Para avaliar os efeitos do tratamento com LEO no estresse oxidativo hepático induzido por APAP, foram avaliados os níveis de vários marcadores e atividades de enzimas antioxidantes no fígado (Tabela 2). Os resultados demonstraram que a administração de APAP resultou em níveis significativamente aumentados de TBARS, ROS e proteínas carboniladas, quando comparado com o grupo controle, indicando assim, que o APAP induziu estresse oxidativo no fígado.

Notavelmente, o pré-tratamento com LEO 200 e 400 mg/kg diminuiu, os níveis de grupos de proteínas carboniladas e a geração de ROS em comparação com o grupo APAP

A overdose de APAP diminuiu os níveis de GSH do homogenato hepático quando comparada ao controle, enquanto o tratamento com LEO 200 e 400 mg/kg reverteu significativamente essa redução de GSH induzida pelo APAP. O tratamento com LEO reduziu os níveis de GSSG aumentados pela overdose de APAP a níveis próximos do grupo controle, demonstrando que o tratamento com LEO pode atuar modulando o sistema de glutatona (Tabela 2).

**Tabela 1.** Efeitos da administração do óleo essencial de lavanda (LEO) nos biomarcadores de lesão hepática

|                        | AST (U/L)                 | ALT (U/L)                   | ALP (U/L)                |
|------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Controle               | 48 ± 6.3                  | 27 ± 4.7                    | 31 ± 2.4                 |
| APAP                   | 1653 ± 159 <sup>###</sup> | 3434 ± 308.8 <sup>###</sup> | 53 ± 3.3 <sup>#</sup>    |
| LEO (200 mg/kg) + APAP | 249 ± 45 <sup>**</sup>    | 323 ± 113.8 <sup>**</sup>   | 27.1 ± 3.2 <sup>**</sup> |
| LEO (400 mg/kg) + APAP | 127 ± 25 <sup>**</sup>    | 290 ± 154.6 <sup>**</sup>   | 23 ± 2.6 <sup>**</sup>   |
| SLM (200 mg/kg) + APAP | 431 ± 75 <sup>**</sup>    | 538 ± 68.3 <sup>**</sup>    | 345 ± 4 <sup>*</sup>     |

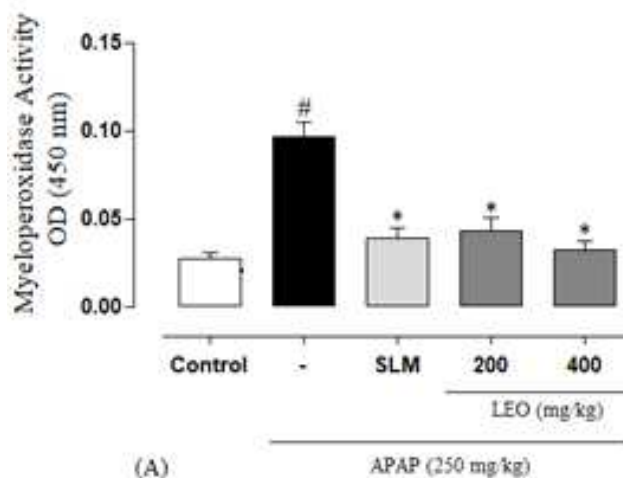
Os resultados são expressos como média ± E.P.M. # (p <0,01) e ### (p <0,001) estatisticamente significante comparado aos animais controle. \* (p <0,01) e \*\* (p <0,001) estatisticamente significante para os animais tratados com APAP.

**Tabela 2.** Efeitos do pré-tratamento com LEO nos parâmetros do estresse oxidativo hepático.

|                                         | Controle    | APAP                     | LEO 200mg/kg             | LEO 400mg/kg              |
|-----------------------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| TBARS, nmol·mg <sup>-1</sup>            | 78.1 ± 3.7  | 179 ± 4.6 <sup>#</sup>   | 142.9 ± 5 <sup>**</sup>  | 145.2 ± 5 <sup>**</sup>   |
| ROS, nmol·mg <sup>-1</sup>              | 0.67 ± 0.04 | 0.97 ± 0.04 <sup>#</sup> | 0.66 ± 0.07 <sup>*</sup> | 0.65 ± 0.03 <sup>**</sup> |
| Protein carbonyl, nmol·mL <sup>-1</sup> | 1.2 ± 0.03  | 4.6 ± 0.04 <sup>#</sup>  | 3 ± 0.2 <sup>*</sup>     | 1.4 ± 0.05 <sup>**</sup>  |
| GSH, nmol·mg <sup>-1</sup>              | 36.2 ± 1.01 | 16.8 ± 0.9 <sup>#</sup>  | 38.9 ± 2.2 <sup>**</sup> | 37.6 ± 3.1 <sup>**</sup>  |
| GSSG, nmol·mg <sup>-1</sup>             | 1.87 ± 0.1  | 5.54 ± 0.04 <sup>#</sup> | 3.2 ± 0.25 <sup>*</sup>  | 2.32 ± 0.24 <sup>**</sup> |

Os resultados são expressos como média ± E.P.M. # (p <0,001) estatisticamente significante comparado aos animais normais. \*p <0,01) e \*\* (p <0,001) estatisticamente significante para os animais tratados com APAP

A administração de APAP aumentou significativamente a atividade de MPO em comparação com o grupo controle (Figura 1). Além disso, a atividade de MPO foi significativamente reduzida após o tratamento com LEO (200 e 400mg/kg) em comparação com o grupo que recebeu apenas APAP (<0,001). Resultado semelhante foi observado nos animais tratados com SML.



**Figura 1.** Efeito de LEO na atividade da enzima mieloperoxidase. Os valores são médios  $\pm$  EPM. #p <0,001 versus grupos controle. \*p <0,001 grupos pré-tratados com LEO ou SLM versus grupo APAP.

## Conclusões

O LEO possui efeito hepatoprotetor sobre a lesão hepática aguda induzida por APAP, evidenciado pela redução significativa dos marcadores bioquímicos e da atividade da MPO nos grupos que receberam pré-tratamento com o composto. Além disso, o pré-tratamento com LEO se mostrou capaz de reduzir os marcadores de estresse oxidativo hepáticos.

## Agradecimentos

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

## Referências

BERNAL W., AUZINGER G., DHAWAN A., WENDON J. Acute liver failure. *Lancet*, v.376, p.190-201, 2010.

COSTA P, GONÇALVES S, ANDRADE P B, VALENTÃO P, ROMANO A. Inhibitory effect of *Lavandula viridis* on Fe<sup>2+</sup>-induced lipid peroxidation, antioxidant and anticholinesterase properties. *Food Chemistry*, v.126, p.1779–1786, 2011.

SABINA E. P., S. J. PRAGASAM, KUMAR S., RASOOL M. 6-gingerol, an active ingredient of ginger, protects acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*, v.9, n.11, p.1264–69, 2011.