

## POTENCIAL AÇÃO TERAPÊUTICA DO BOLDINE EM RATOS SUBMETIDOS A LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR PARACETAMOL

Milena Thais F. da Silva (PIBIC/CNPq), Anacharis Babeto de Sá-Nakanishi  
(Orientador), e-mail: absnakanishi@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Departamento de Bioquímica

**Área e subárea do CNPq/CAPES:** Ciências Biológicas II/ Bioquímica

**Palavras-chave:** hepatoprotetor, acetaminofeno, antioxidante

### Resumo

O boldine é um alcaloide encontrado em abundância nas folhas e troncos da espécie vegetal *Peumus boldus*. Estudos comprovam que o boldine apresenta atividade antioxidante, anti-inflamatória e citoprotetora. O paracetamol (acetaminofeno) é um fármaco amplamente consumido pela população mundial. Devido a sua utilização constante, há relatos de pacientes que desenvolveram doenças hepáticas. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito hepatoprotetor do boldine em fígado e o estado oxidativo plasmático de rato submetidos a lesão hepática induzida por paracetamol. O boldine mostrou uma redução da atividade das enzimas alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, entretanto, o tratamento não alterou os marcadores plasmáticos de estresse oxidativo. Devido a isso pode-se concluir que, o boldine é um composto promissor na terapêutica da intoxicação hepática aguda por paracetamol.

### Introdução

O boldine é o principal alcaloide, encontrado nas folhas e troncos da planta boldo do Chile (*Peumus boldus*). Recentes estudos mostraram que o boldine tem efeito antioxidante, anti-inflamatório e efeito colestático, além de inibir danos hepáticos. Especial atenção tem sido dada a sua capacidade de controlar radicais livres. Em consequência, o mesmo é considerado uma potencial molécula protetora contra lesões mediadas por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. De fato, a atividade antioxidante é o principal mecanismo de ação atribuído às propriedades hipertróficas e hepatoprotetoras do boldine <sup>(1)</sup>.

O paracetamol é um analgésico e antitérmico muito utilizado pela população mundial. Este fármaco é altamente acessível pois a comercialização do mesmo não requer receita médica. Desse modo, é bastante frequente casos de intoxicação hepática pelo uso constante de paracetamol, como também por altas doses agudas.

Sendo assim, o objetivo desse projeto foi avaliar o potencial efeito hepatoprotetor do boldine como também o efeito sobre o estado oxidativo do plasma de ratos submetidos a lesão hepática induzida por paracetamol.

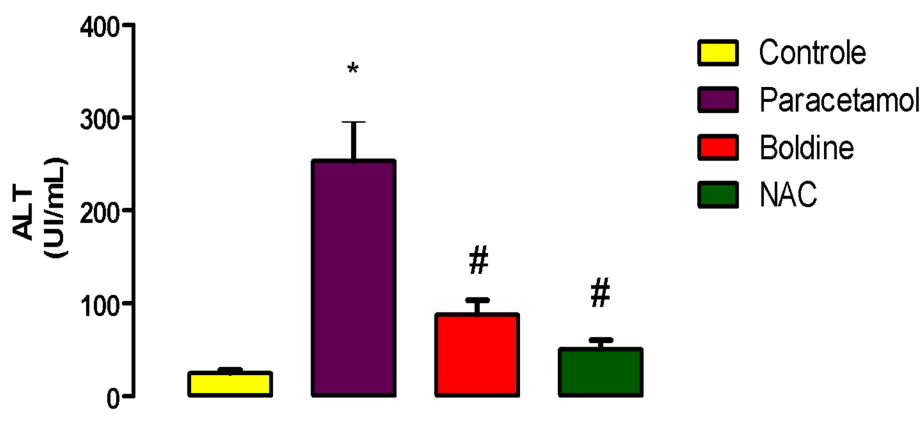
**Materiais e métodos** Para indução da lesão hepática, ratos machos de

linhagem Wistar (sessenta dias de idade) receberam uma única dose, via gavagem, de paracetamol 2g/kg. Os animais foram divididos em quatro grupos: controle (alimentado com salina oralmente), animais lesionados com paracetamol, animais lesionados com paracetamol e tratados com boldine (20 mg/Kg), e animais lesionados com paracetamol e tratados com N-acetil-cisteína (1,2 g/Kg). O tratamento foi realizado via gavagem, logo após a administração do paracetamol e 24h após a indução da lesão. O mesmo procedimento foi realizado com N-acetil-cisteína.

Em animais previamente anestesiados, o sangue foi coletado pela veia cava inferior e o plasma separado. A análise dos marcadores oxidativos como grupos carbonil de proteínas, TAC-ABTS e grupamentos tiólicos foram determinadas por espectrofotometria. A atividade das transaminases, ALT e AST foram determinadas por ensaios cinéticos espectrofotométrico por meio de kits comerciais.

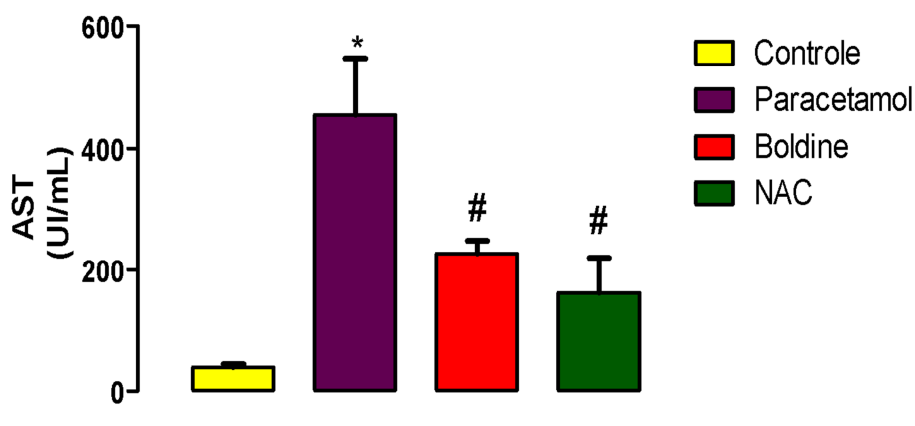
### Resultados e Discussão

O paracetamol aumentou atividade da enzima alanina aminotransferase (ALT) em 9,2 vezes em relação ao controle, enquanto os animais tratados com boldine mostraram uma redução desta atividade em 3,4 vezes comparada ao grupo lesionado. Esta redução chegou próximo a valores obtidos com o fármaco hepatoprotetor N-acetil-cisteína (NAC), e estão apresentados na figura 1.



**Figura 1: Efeito do tratamento com boldine (20 mg/Kg) sobre a atividade da alanina aminotransferase no plasma de ratos submetidos a lesão aguda por paracetamol.** Controle: ratos tratados com salina; Paracetamol ratos tratado com 2g/kg de paracetamol (via oral); Boldine: ratos lesionados com paracetamol e tratado com 20mg/kg de boldine (via oral); NAC: ratos lesionados com paracetamol e tratados com 1,2g/kg de N-Acetil-cisteína (via oral). Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM) de 8 animais. \* Dados diferem do grupo controle; # dados diferem do grupo paracetamol, de acordo com análise de variância One-Way pós-test Newman-Keuls ( $p < 0,05$ ).

A figura 2 apresenta o efeito do boldine sobre atividade da enzima aspartato aminotransferase (AST). O paracetamol aumenta a atividade enzimática em 11,6 vezes, já o tratamento com o boldine reduziu esta atividade em 2,1 vezes quando comparado ao grupo lesionado.



**Gráfico 2: Efeito do tratamento com boldine sobre a atividade da aspartato aminotransferase no plasma de ratos submetidos a lesão aguda por paracetamol.** Controle: ratos tratados com salina; Paracetamol ratos tratado com 2g/kg de paracetamol; Boldine: ratos lesionados com paracetamol e tratado com 20mg/kg de boldine; NAC: ratos lesionados com paracetamol e tratados com 1,2g/kg de N-Acetil-cisteína. Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média (EPM) de 8 animais. \* Dados diferem do grupo controle; # dados diferem do grupo paracetamol, de acordo com análise de variância One-Way pós-test Newman-Keuls ( $p < 0,05$ )

De fato o aumento da atividade da ALT e AST induzida pela intoxicação aguda pelo paracetamol corrobora resultados previamente publicados. No entanto, o boldine promoveu uma clara hepatoproteção.

No que se refere à avaliação dos marcadores de estresse oxidativo plasmático observou-se que, tanto a intoxicação aguda por paracetamol como o tratamento não modificou a capacidade antioxidante sérica. Embora os níveis de proteína carbonilada não diferiram entre os grupos, observou-se que altas doses do paracetamol tendem a elevar este marcador, enquanto que animais tratados com boldine tendem a manter o mesmo marcador semelhante ao controle, mas sem diferença significativa.

Estudos mostram que o modelo de lesão hepática induzida pelo paracetamol modifica o estado oxidativo do fígado e do cérebro<sup>2</sup>. Os resultados do presente trabalho, entretanto, revelaram que este modelo não foi capaz de modificar o estado oxidativo sérico, pelo menos com relação aos marcadores testados (conteúdo de grupos carbonil de proteínas, de tióis totais e pela capacidade antioxidante total).

### Conclusões

Os resultados desse trabalho revelaram que o boldine foi capaz de reduzir o dano hepático após intoxicação aguda por paracetamol, atuando assim como um composto hepatoprotetor. Estudos adicionais serão necessários a fim de complementar o presente trabalho.

### Agradecimentos

Ao PIBIC e ao CNPq pelo apoio à iniciação científica.

## Referências

1. Speisky H, Cassels BK. **Boldo and boldine: an emerging case of natural drug development:** Pharmacological Research, 1994; 1. doi: 10434618/94/01000-I 2/\$08.00/O.
2. Soares AA. et al. **Effects of an *Agaricus blazei* Aqueous Extract Preatment on Paracetamol-Induced and Liver Injury in Rats.** Hindawi Publishing Corporation. BioMed research
3. Jang YY, Song JH, Shin YK, Han ES, Lee CS. **Protective effect of boldine on oxidative mitochondrial damage in streptozotocin-induced diabetic rats.** Pharmacological Research, 2000. Vol. 42, Nº4. doi 10.1006/phrs.2000.0705