



**Marque a opção do tipo de trabalho que está inscrevendo:**

**Resumo**

**Relato de Caso**

## **EFEITO HEPATOPROTETOR DA SILIMARINA NA LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA PELO METROTEXATO**

**AUTOR PRINCIPAL:** Helena Cristina Endres

**CO-AUTORES:** Elza Maria Calegari, Eliane Dallegrave, Lucas Henrique Cendron, Charise Dallazem Bertol, Luciano Oliveira Siqueira, Luciana Grazziotin Rossato

**ORIENTADOR:** Luciana Grazziotin Rossato

**UNIVERSIDADE:** Universidade de Passo Fundo

### **INTRODUÇÃO**

Dentre os medicamentos anti-reumáticos, o metrotexato (MTX) é considerado como padrão ouro no tratamento da artrite reumatoide, sendo capaz de diminuir a mortalidade causada por esta doença. Entretanto, pacientes reumáticos utilizam MTX cronicamente exacerbando os efeitos indesejáveis deste medicamento, o que limita a terapêutica e a qualidade de vida. Pacientes que utilizam doses superiores a 20 mg/semana apresentam aumento nas taxas de eventos tóxicos. Um dos efeitos adversos mais importantes relacionados com a administração de MTX é hepatotoxicidade (KEVAT; AHERN; HALL, 1988).

A silimarina (SLM) é utilizada como um fitoterápico para tratar distúrbios hepáticos como icterícia, cirrose, hepatite e também apresenta efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (ABENAVOLI *et al.*, 2011).

Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos protetores da SLM contra as perturbações hepáticas induzidas pelo MTX após a administração oral sub crônica utilizando ratos Wistar machos.

### **DESENVOLVIMENTO**

Os animais foram distribuídos em quatro grupos (7 animais por grupo), e tratados por gavagem, durante 4 semanas: grupo controle (solução salina, todo dia), grupo de MTX (MTX 900 µg/ kg, uma vez por semana e solução salina diária), grupo SLM (SLM 50 mg/kg, diariamente), e grupo MTX + SLM (MTX 900 µg/kg, uma vez por semana e SLM 50 mg/kg, diariamente).

Após a eutanásia dos animais, o fígado foi excisado e previamente lavado com tampão fosfato pH=7. O fígado foi homogeneizado com tampão fosfato pH=7.5 (1g de tecido para 4mL de tampão). O teor de proteínas totais de cada fígado foi avaliado através da metodologia descrita por Bradford (1979), e utilizado para normalizar os resultados por mg de proteína.

Tióis não proteicos: A amostra foi centrifugada por 10 minutos a 2000 rpm. Ao sobrenadante foi adicionado TCA 10% e centrifugado por mais 20 minutos a 2000 rpm. A este sobrenadante foi adicionado DTNB 10mM e procedida a leitura em espectrofotômetro com comprimento de onda de 412nm. Na curva padrão de cisteína, a capacidade mínima de detecção é de 10 µM, e a máxima é de 130µM.

Lipoperoxidação: O método fundamenta-se na capacidade de reação com o ácido tiobarbitúrico. Após fervura, obtém-se um composto rosa denominado complexo MDA/TBA. À amostra foi adicionado TCA 10% e TBA 0,67% e incubada em banho-maria (100°C) por 15 minutos. Após resfriamento, a amostra foi, centrifugada por 15 minutos e procedida à leitura do sobrenadante em espectrofotômetro com comprimento de onda de 535nm. Na curva padrão de MDA, a capacidade mínima de detecção é de 1,5µM, e a máxima é de 7,2µM.

Neste estudo, não foram observadas alterações significativas nos níveis de proteínas hepáticas e capacidade antioxidante total entre os grupos. No entanto, observou-se um aumento na peroxidação de lipídios hepática em ratos do grupo MTX em comparação com o grupo controle. A associação de SLM+MTX foi capaz de proteger frente aos agentes estressores e curiosamente, ocasionar a redução do teor de tióis não proteicos hepáticos quando comparados ao grupo controle.

Tióis não proteicos é uma medida indireta de glutatona reduzida, um captador de radicais livres relacionado com o sistema antioxidante não enzimático endógeno (ROSSATO *et al.*, 2011). O uso da SLM é relatado para manter a homeostase da glutatona reduzida e, frequentemente, níveis elevados de glutatona são observados após tratamento com SLM. No entanto, com a dose e o regime de administração, não foi possível observar este efeito. Os níveis reduzidos dos de tióis não- protéicos no grupo MTX+SLM sugerem

que a SLM favorece processo de desintoxicação através da conjugação da glutathione com espécies reativas do oxigênio, possivelmente através do aumento da atividade da glutathione transferase (DAS; VASUDEVAN, 2006), consumindo mais moléculas de glutathione e contribuindo para esse resultado.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Neste trabalho foi possível evidenciar que a SLM protege parcialmente a lesão hepática induzida por MTX através da proteção frente à peroxidação lipídica causada pela administração sub-crônica de MTX.

## **REFERÊNCIAS**

ABENAVOLI, Ludovico *et al.* Milk thistle for treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatitis Monthly*, v. 11, n. 3, p. 173–177, 2011.

DAS, Subir Kumar; VASUDEVAN, D. M. Protective effects of silymarin, a milk thistle (*Silybium marianum*) derivative on ethanol-induced oxidative stress in liver. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, v. 43, n. 5, p. 306–311, 2006.

KEVAT, S; AHERN, M; HALL, P. Hepatotoxicity of methotrexate in rheumatic diseases. *Medical toxicology and adverse drug experience*, v. 3, n. 3, p. 197–208, 1988.

ROSSATO, Luciana Grazziotin *et al.* Structural isomerization of synephrine influences its uptake and ensuing glutathione depletion in rat-isolated cardiomyocytes. *Archives of Toxicology*, v. 85, n. 8, p. 929–939, 2011.

**NÚMERO DA APROVAÇÃO CEP OU CEUA (para trabalhos de pesquisa): 018/2013**