

## **AVALIAÇÃO DO EFEITO DO RESVERATROL NA METEMOGLOBINA EM AMOSTRAS DE PACIENTES COM HANSENÍASE EM USO DE POLIQUIMIOTERAPIA**

Caroline Azulay Rodrigues<sup>1</sup>; Mariely Cristine Amador Pessoa<sup>2</sup>; Antônio Rafael Quadros Gomes<sup>2</sup>; Kely Campos Navegantes<sup>2</sup>; Marta Chagas Monteiro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico de Farmácia, <sup>2</sup> Mestrandos do PPGCF, <sup>3</sup>Doutora em Imunologia Básica e Aplicada

carolineazulay@hotmail.com

Universidade Federal do Pará (UFPA)

**Introdução:** A hanseníase é uma doença infecto-contagiosa, de evolução lenta que se manifesta principalmente através de sinais e sintomas dermatoneurológicos: lesões na pele e nervos. É causada pelo *Mycobacterium leprae*, e classificada em paucibacilares (PB), que possuem um pequeno número de lesões; e as multibacilares (MB) que são capazes de transmitir a doença, quando não há tratamento adequado. O tratamento preconizado pela OMS consiste na administração da poliquimioterapia (PQT) composta pela dapsona (DDS), ripampicina (RMP) e clofazimina (CFZ), a dapsona mostrou-se mais eficaz, porém apresenta muitos efeitos adversos entre eles metemoglobina, náuseas, anorexia e cefaléia. Nesse contexto, o Resveratrol (RSV) é considerado uma potente antioxidante, um vez que atua como um sequestrador de espécies reativas de oxigênio (ERO) com potencial para reverter os danos oxidativos causados pela Dapsona.

**Objetivos:** Obter amostras de pacientes com hanseníase em uso de PQT e avaliar os seus níveis de metemoglobina, assim verificar o efeito pós tratamento com resveratrol, além de determinar a concentração de Superóxido Dismutase (SOD) e Catalase (CAT) na presença ou não de resveratrol. **Métodos:** O projeto de pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará quanto aos aspectos metodológicos e éticos sob o parecer nº 157.263 e CAAE 07763212.7.0000.0018, uma vez em conformidade com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. O voluntários da pesquisa, eram indivíduos entre 18 e 65 anos, estavam em tratamento entre a 4ª e a 7ª dose da PQT, não possuíam histórico de etilismo, diabetes e problemas cardíacos. E o grupo controle de indivíduos saudáveis. Foram coletados 10mL de sangue, que formaram 4 grupos em duplicata nas diferentes concentrações de RSV: 100µM, 250µM e 500µM e um grupo controle sem tratamento. Para a determinação da Metemoglobina foi utilizado uma adaptação da metodologia Hegesh (1970) consiste na leitura de absorbâncias de oximetahemoglobina e MetHb naturalmente presentes nos eritrócitos quando expostos ao ferricianeto de potássio; a determinação do melondialdeído (MDA) foi adaptada de Ohkawa et al (1979) por ser um produto da peroxidação lipídica, pode ser utilizado como indicador de ação dos radicais livres no organismo (Özgüner et al., 1999); a determinação de Nitritos foi realizada conforme o método de Granger (1999) é um importante sinalizador em vários processos fisiológicos, tais como, neurotransmissão, regulação da pressão sanguínea, regulação da resposta imune e mecanismos de defesa (BERGENDI et al. 1999); A atividade da superóxido dismutase foi avaliada segundo a metodologia de Mc Cord e Fridowich (1969) o teste mensura a atividade da enzima de forma indireta ao verificar a inibição da redução do citocromo C mediado pela SOD; A avaliação da atividade enzimática da catalase foi realizada conforme metodologia proposta por Beutler (1975), onde é observada a reação cinética de consumo de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pela enzima em um minuto. A análise estatística foi realizada submetendo os dados ao teste ANOVA e teste Bonferroni para identificação de diferenças entre doses estudadas. O valor mínimo de significância aceito foi p<0,05. **Resultados/Discussão:** Os pacientes em tratamento com

PQT não apresentaram alteração nos valores de NO, MDA e SOD, mas houve um decaimento significativo dos valores de CAT, esses resultados são semelhantes a outros estudos que mostram a diminuição CAT no soro e no sangue de pacientes com hanseníase ((REDDY et al. 2003; PRASAD et al. 2007). Existiu um aumento da formação de metemoglobina, a partir do 4º mês de tratamento, e isso já foi observado por nosso grupo em outros trabalhos (Schalcher et al, 2014). Quanto ao tratamento com o resveratrol, na concentração de 100µM, os pacientes tiveram um aumento da atividade enzimática em até 5% em relação ao controle, nessa concentração o RSV é capaz de proteger os eritrócitos humanos submetidos a estresse *in vitro* (Pandey e Rizvi, 2009); ao serem tratados com 500 µM, foi observado o comportamento pró-oxidante do resveratrol, podendo estar relacionado a sua concentração e ao aumento da formação de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), que é um produto da SOD. A ação do resveratrol sobre a SOD, mostrou-se eficaz nas duas doses, mas seu melhor desempenho foi na concentração de 500 µM, onde o aumento da atividade chegou a 5% na 4ª dose e se manteve estável. A CAT não mostrou variação significativa em relação ao controle. Assim como no estudo de (Martins, 2009), após o tratamento com resveratrol é observado um aumento da atividade da SOD e uma diminuição da CAT, que resulta em um desequilíbrio de ambas as enzimas e um aumento de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. **Conclusão:** Os Pacientes com hanseníase em uso de PQT apresentaram aumento de metemoglobina, entretanto não houve alteração nos níveis de NO e MDA, assim como na atividade das enzimas antioxidantes (SOD e CAT). O Resveratrol foi capaz de aumentar a atividade de SOD, tanto na concentração de 500 µM quanto em 100 µM. Na metemoglobina, o Resveratrol na concentração de 100 µM se mostrou eficaz em prevenir o dano oxidativo da hemácia, com isso diminuindo a metemoglobina, enquanto a de 500 µM se mostrou um pró-oxidante, sendo assim, mais estudos são necessários para determinar doses terapêuticas do resveratrol.

### Referências:

MARTINS, LÉO. **Efeitos do resveratrol sobre os parâmetros de viabilidade, proliferação, migração e estresse oxidativo na linhagem celular GRX** [dissertação]. Porto Alegre, 2008.

SCHALCHER, TR. **Clinical Oxidative Stress during Leprosy Multidrug Therapy: Impact of Dapsone Oxidation**, PLOS ONE, DOI: 10.1371/journal.pone.0085712, Louisiana, 2014.

ABDEL-ZAHER, A. O.; ABDEL-HADY, R. H.; MONEIM, W. M. A.; SALIM, S. Y. Alpha-lipoic acid protects against potassium cyanide-induced seizures and mortality. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 63, pp. 161–165, 2011.

AL-SIENI, A. I.; AL-LAYATI, W. Z.; AL-ABBASI, F. A. Temporal adverse effects in leprosy Saudi patients receiving multi drug therapy. **Clinical & Experimental Pharmacology**, v. 4, n. 1, 2013. DOI:10.4172/2161-1459.1000141

ANTUNES, D. E; ARAÚJO, S.; FERREIRA, G. P.; DA CUNHA, A. C. S. R.; DA COSTA, A. V.; GONÇALVES, M. A.; GOULART, I. M. B. Identification of clinical, epidemiological and laboratory risk factors for leprosy reactions during and after multidrug therapy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 108, n. 7, pp. 901-908, 2013.