

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE DO ÁCIDO ALFA-LIPÓICO EM AMOSTRAS DE PACIENTES COM HANSENÍASE EM USO DE POLIQUIMIOTERAPIA

Kely Campos Navegantes¹; Mariely Cristine Amador Pessôa¹; Caroline Azulay Rodrigues²; Antônio Rafael Quadros Gomes¹; Marta Chagas Monteiro³

Pós-graduandos do PPGCF¹; Acadêmica de Farmácia²; Doutora em Imunologia Básica e Aplicada³

kely_navegantes@yahoo.com.br

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 periféricos sendo causada pelo *Mycobacterium leprae*, ainda é considerado um problema de saúde pública, estando o estado do Pará em quinto lugar com maior detecção de casos. O ministério da saúde classifica os pacientes em paucibacilares (PB) e multibacilares (MB), que possuem mais que cinco lesões. A OMS preconiza o tratamento de associação de bactericidas ripampicina (RMP) e clofazimina (CFZ) com um bacteriostático, a Dapsona (DDS) a fim de evitar a resistência e diminuir o tempo de tratamento, no entanto o esquema Poliquimioterápico (PQT) possui reações adversas como náuseas,cefaleia, anorexia e metemoglobinemia. Nesse contexto, o ácido Alfa-lipóico (ALA), sintetizado em animais, com habilidade de capturar radicais superóxido peróxido de hidrogênio (H₂O₂), hidroxil e peroxinitrito, tem mostrado ser um antioxidante, aumentando os níveis intracelulares de GSH e os níveis de Superóxido Dismutase (SOD) além de regenerar outros antioxidantes, (KARAKOYUN et al, 2009) sendo considerado uma alternativa para a reversão dos danos oxidativos causados pela Dapsona.**Objetivos:** Obter amostras de pacientes com hanseníase em uso de PQT com os dados socioeconômicos, realizar uma avaliação hematológica, avaliar os seus níveis de metemoglobina (MetHb), assim verificar o efeito pós tratamento com ALA, e determinar a concentração de SOD e Catalase (CAT) em amostras sanguíneas de pacientes em uso de PQT, na presença ou não de ALA. **Métodos:** O projeto de pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará. A aprovação está registrada sob o parecer nº 157.263 e CAAE 07763212.7.0000.0018. Os voluntários, eram indivíduos entre 18 e 65 anos, estavam em tratamento entre a 4^a dose (D4) e a 7^a dose (D7) da PQT, não possuíam histórico de etilismo, diabetes e problemas cardíacos enquanto o grupo controle consistia em indivíduos saudáveis. Para a obtenção da amostra foram coletados 10mL de sangue, amostrar foram preparadas e adicionados ou não as concentrações de ALA de 100µM e 500µM. Para avaliação hematológica o material colhido e conservado em EDTA foi levado para o Hospital Geral de Belém (HGEBE). Para investigação de possíveis alterações o hemograma foi realizado no contador automático XT 4000i (Sysmex); Para a determinação da MetHb foi utilizado uma adaptação da metodologia Hegesh (1970) consiste na leitura de absorbâncias de oximetahemoglobina e MetHb presentes nos eritrócitos quando expostos ao ferricianeto de potássio;A atividade da SOD 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 CAT foi realizada conforme metodologia proposta por Beutler (1975), onde é observada a reação cinética de consumo de H₂O₂ pela enzima. 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:** Quanto aos dados socioeconômicos foi possível observar que os pacientes que fazem uso de PQT em sua maioria são do sexo masculino (56%, $n=7$) e a faixa etária apresenta na de 41-65 anos, quanto a forma clínica 69% ($n=9$) dos pacientes são multibacilares provavelmente devido ao grande número de desistências ou na demora pela busca do tratamento; Quanto ao índice baciloscópico (IB) a maioria possui o IB igual a 0. Quanto a análise hematológica observou-se a diminuição das hemácias maior na D7 ($3,32 \pm 0,2$) quando comparado ao grupo controle ($4,88 \pm 0,47$), e o aumento dos reticulócitos na D7 ($3,1 \pm 0,43$) quando comparado ao grupo controle ($1,02 \pm 0,34$), em que devido as reações de REDOX levado pelos danos oxidativos, ocorre a hemólise, conseqüentemente a ativação dos Sistema imune, retirando as hemácias antes do tempo (BORDIN et al, 2010), observando a presença de reticulócitos; Quanto a MetHb, os pacientes tiveram um aumento significativo a partir do 4º mês de tratamento, como já foi observado por nosso grupo anteriormente (SCHALCHER, T.R, 2014). O ALA mostrou um aumento significativo no grupo controle e indiferença nos grupos que fazem uso de PQT, tanto na concentração de $100 \mu\text{M}$ e $500 \mu\text{M}$, provavelmente se dá pelo ALA agir na NADPH redudase (Bhatti, F. 2005), impedindo a reversão da metemoglobina para oxihemoglobina; Quanto a atividade da SOD, a dose de $100 \mu\text{M}$ ALA promoveu aumento em indivíduos sadios de 5,6% ($p < 0,05$) assim como nos pacientes da D4, no entanto na D5,6 e D7, não houve aumento significativo, enquanto que a de $500 \mu\text{M}$ levou ao aumento de 5,8% ($p < 0,05$) no controle e nas D4, D5, mostrando ter uma atividade antioxidante e pró-oxidante como mostrado por Mioni, 2002; Quando a atividade da CAT, o ALA não provocou variação da atividade enzimática de CAT em nenhuma das doses. **Conclusão:** Os pacientes com hanseníase em uso de PQT apresentaram aumento significativo de metemoglobina, aumento da hemólise e tiveram uma redução na atividade da Superóxido dismutase, comprovando o dano oxidativo. O uso de ALA mostrou ser eficaz no aumento da atividade da SOD, atuando como um antioxidante, em ambas concentrações nas primeiras doses de PQT. Apesar de seu efeito antioxidante, atuou também como um pró-oxidante. Devendo desta forma fazer mais estudos acerca das doses e seu efeito no GSH nos pacientes que fazem uso de PQT.

Referências:

- BHATTI, F.; MANKHEY, R.W.; ASICO, L.; QUINN, M.T.; WELCH, W.J., MARIC, C. **Mechanism of antioxidant and pro-oxidant effects of alpha-lipoic acid in the diabetic and nondiabetic kidney.** *Kidney Int.* v. 4. pp. 1371-80, 2005.
- BORDIN, L.; FIORE, C.; ZEN, F.; COLEMAN, M. D.; RAGAZZI, E.; CLARI, G. **Dapsone hydroxylamine induces premature removal of human erythrocytes by membrane reorganization and antibody binding.** *British Journal of Pharmacology*, v. 161, pp. 1186-1199, 2010.
- KARAKOYUN, B.; YÜKSEL, M.; ERCAN, F.; ERZİK, C.; YEGEN, B. Ç. **Alpha-Lipoic Acid Improves Acetic Acid-Induced Gastric Ulcer Healing in Rats.** *Inflammation*, v. 32, n. 1, February 2009.
- MIONI, H.; PACKER, L.; SARIS, N.E.; **Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid dihydrolipoic acid.** *Toxicol Appl Pharmacol.* V. 1 pp. 84-90, 2002.
- SCHALCHER, TR. **Clinical Oxidative Stress during Leprosy Multidrug Therapy: Impact of Dapsone Oxidation.** PLOS ONE, DOI: 10.1371/journal.pone.0085712, Louisiana, 2014.