

AÇÃO PROTETORA DA HESPERITINA SOBRE AS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS INDUZIDAS PELA MICOTOXINA ZEARALENONA

**IVANA CASTILHOS AQUINO¹; FRANCIELE ROMERO MACHADO²; MARCELO
GOMES DE GOMES³; CRISTIANO RICARDO JESSE⁴; SILVANA PETERINI
BOEIRA⁵**

¹ Universidade Federal do Pampa – ivanaaquino@live.com

² Universidade Federal do Pampa – fran_romero_machado@hotmail.com

³ Universidade Federal do Pampa – marcelogomesdegomes@yahoo.com.br

⁴ Universidade Federal do Pampa – cristianoricardojesse@yahoo.com.br

⁵ Universidade Federal do Pampa – silvespeter@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

As micotoxinas são metabólitos secundários de fungos que apresentam efeitos tóxicos em seres humanos e animais (ANTONISSEN et al., 2014). A zearalenona (ZEA) é produzida por fungos da espécie *Fusarium*, e sua ocorrência é frequente em grãos e cereais. A ZEA, conhecidamente a micotoxina causadora do estrogenismo em suínos, é uma micotoxina estrogênica tendo o sistema reprodutivo como um dos seus principais alvos de toxicidade (BOEIRA et al., 2012). Além disso, como uma micotoxina toxicogênica e imunosupressora, altera parâmetros hematológicos e promove um desequilíbrio no sistema oxidativo (BOEIRA et al., 2014).

Na literatura, os flavonoides têm sido descritos como modificadores da resposta biológica onde a sua maioria atua como antioxidante, e alguns ainda apresentam propriedades anti-inflamatórias (MIDDLETON et al., 2000). A hesperitina (HT), um flavonóide encontrado em frutas cítricas, é amplamente conhecida por sua atividade antioxidante e antiinflamatória (SHOKRZADEH et al., 2014).

Assim, o presente estudo teve por objetivo avaliar o efeito protetor da hesperitina sobre as alterações hematológicas induzidas pela micotoxina zearalenona em camundongos.

2. METODOLOGIA

Delineamento experimental conduzido no Laboratório de Análises Farmacológicas e Toxicológicas aplicadas às moléculas bioativas (Laftambio Pampa) da Universidade Federal do Pampa – Campus Itaqui, entre os períodos de abril/junho de 2015. Foram utilizados 20 camundongos Swiss machos de 90 dias de idade com pesos entre 25-35 gramas. Os animais foram divididos em 4 grupos, conforme segue abaixo:

Grupo 1: Salina + Azeite de oliva (10 ml/Kg)

Grupo 2: Hesperitina (25 mg/Kg) + Azeite de oliva

Grupo 3: Salina + ZEA (40 mg/Kg)

Grupo 4: Hesperitina (25 mg/Kg) + ZEA (40 mg/Kg)

A HT (25 mg/Kg) e o veículo foram administrados por via oral (p.o), via gavagem, durante 10 dias consecutivos. No 11º dia os animais receberam uma

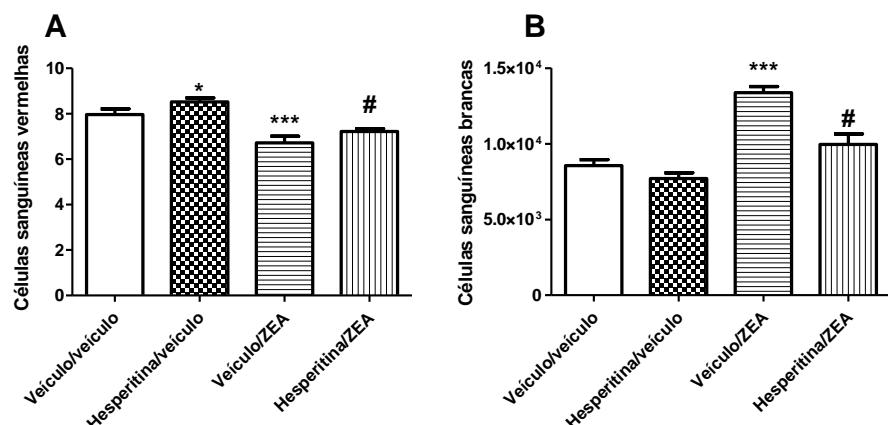
dose de ZEA (40 mg/Kg) por via oral, via gavagem. Após 48 horas do tratamento com a micotoxina, os animais receberam uma dose de pentobarbital (180 mg/kg, i.p.) e o sangue foi coletado por punção cardíaca e colocado em tubos contendo o anticoagulante EDTA.

As amostras foram analisadas em contador automático Mindray, BC-2800 Vet model para a contagem total de hemáceas e leucócitos. Posteriormente, as amostras de sangue foram utilizadas para a realização da técnica do esfregaço sanguíneo para a contagem diferencial. Para a realização da estatística foi utilizado o programa Graph Pad Prism 5. Realizou-se a Análise de Variância (ANOVA) de duas vias seguido do teste Newman-Keuls. O nível de significância considerado foi de $p<0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos nossos resultados, é possível compreender os efeitos deletérios da intoxicação aguda com a ZEA no sistema hematológico de camundongos Swiss machos. Em nosso trabalho a ZEA foi capaz de aumentar o número de leucócitos totais indicando uma possível resposta inflamatória e por sua vez alterações na medula óssea e sistema imunológico (Fig. 1B). Observou-se ainda diminuição do número de hemáceas predizendo que a ZEA foi capaz de induzir hemólise e levar os animais ao quadro de anemia (Fig. 1A). O tratamento com HT foi capaz de impedir os efeitos da ZEA nos mesmos parâmetros hematológicos com possível envolvimento de propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias deste flavonoide.

Figura 1 - Efeito da administração da hesperitina (25 mg/kg, p.o.) e da ZEA (40 mg/kg, p.o.) no número de hemáceas (A) e leucócitos (B) nos camundongos. Os dados são demonstrados através de média \pm erro padrão para um número=5 animais por grupo. *** indica uma diferença significativa ($p < 0.001$) comparada ao grupo veículo/veículo. * indica uma diferença significativa ($p < 0.05$) comparada ao grupo veículo/veículo. # indica uma diferença significativa ($p < 0.001$) comparada ao grupo veículo/ZEA.

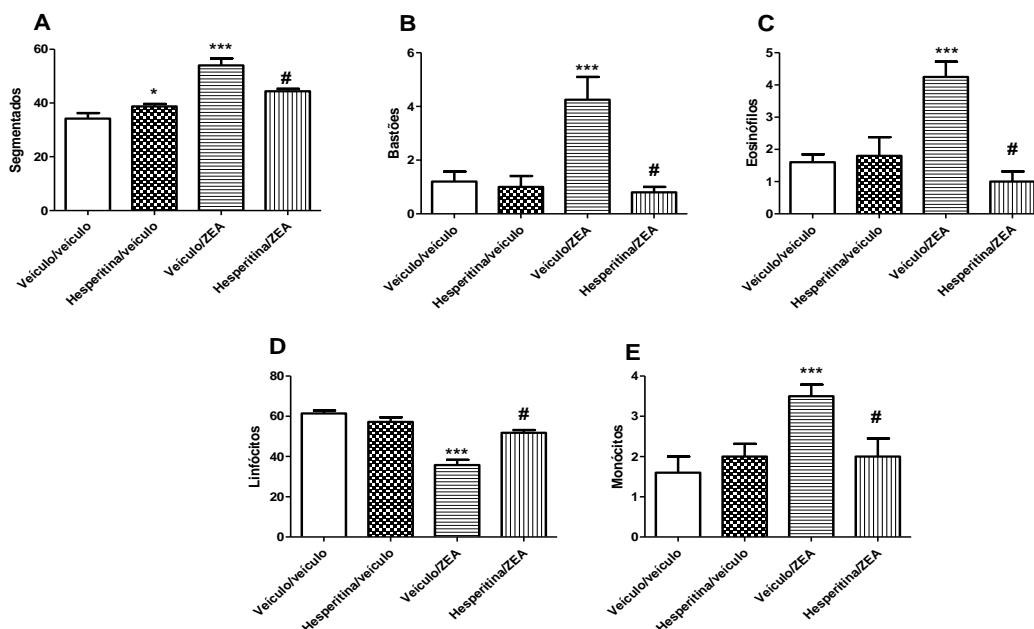


O tratamento com a ZEA aumentou significativamente o número das frações leucocitárias (segmentados, bastões, eosinófilos e monócitos), enquanto que a HT agiu de modo preventivo (Fig. 2A, B, C, E). Em um trabalho similar, o licopeno, um importante antioxidante, foi capaz de prevenir as alterações provocadas pela ZEA nas mesmas células sanguíneas analisadas (BOEIRA et al., 2014).

Ainda, verificou-se que semelhante ao estrogênio, a ZEA, pode modular grande parte das respostas imunitárias e prejudicar órgãos linfoides, resultando na atrofia do timo e assim na diminuição na produção de linfócitos (HUEZA et al., 2014). Quanto à diminuição de linfócitos (Fig. 2D) , a mesma reforça a capacidade imunossupressora desta micotoxina e corrobora com os resultados de outros estudos (CHATTOPADHYAY et al., 2013; MEKKAWY et al., 2011).

O pré-tratamento com HT se mostrou benéfico, pois foi capaz de impedir as alterações induzidas pela ZEA em todos os parâmetros hematológicos analisados.

Figura 2. Efeito da administração da hesperitina (25 mg/kg, p.o.) e da ZEA (40 mg/kg, p.o.) no número de segmentados (A), bastões (B), eosinófilos (C), linfócitos (D) e monócitos (E) no sangue dos camundongos. Os dados são demonstrados através de média ± erro padrão para um número=5 animais por grupo. *** indica uma diferença significativa ($p < 0.001$) comparada ao grupo veículo/veículo. * indica uma diferença significativa ($p < 0.05$) comparada ao grupo veículo/veículo. # indica uma diferença significativa ($p < 0.001$) comparada ao grupo veículo/ZEA.



4. CONCLUSÕES

Diante do exposto, conclui-se que a hesperitina foi capaz de prevenir a hematotoxicidade induzida pela zearalenona, demonstrando assim seu efeito protetor. Estes dados indicam a importância dos flavonoides na alimentação e como futuras alternativas terapêuticas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTONISSEN,G.; MARTEL,A.; PASMANS,F.; et al., The impact of Fusarium mycotoxins on human and animal host susceptibility to infectious diseases. **Toxins (Basel)**, p. 430-52, 2014.

BOEIRA, S. P.; FILHO, C. B.; DEL'FABBRO, L.; et al., Possible role for glutathione-S-transferase in the oligozoospermia elicited by acute zearalenone administration in Swiss albino mice. **Toxicon**, v. 60, p. 358-66, 2012.

BOEIRA, S. P.; FILHO, C. B.; DEL'FABBRO, L.; et al., Lycopene treatment prevents hematological, reproductive and histopathological damage induced by acute zearalenone administration in male Swiss mice. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 66, p. 179-85, 2014.

MIDDLETON, E.; KANDASWAMI, C.; THEOHARIDES, T. C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. **Pharmacological reviews**, v. 52, n. 4, p. 673-751, 2000.

SHOKRZADEH, M.; AHMADI, A.; RAMEZANINEJHAD, S.; et al., Hesperidin, a Citrus Bioflavonoid, Ameliorates Genotoxicity-induced by Diazinon in Human Blood Lymphocytes. **BMC Pharmacology**, p. 1-8, 2015.

CHATTOPADHYAY, S.; DEBNATH, U. Emergent universe in the chameleon, f (R) and f (T) gravity theories. **International Journal of Modern Physics D**, v. 20, n. 06, p. 1135-1152, 2011.

MEKKAWY, I. A.; MAHMOUD, U. M.; SAYED, A. E. H. Effects of 4-nonylphenol on blood cells of the African catfish Clarias gariepinus (Burchell, 1822). **Tissue and cell**, v. 43, n. 4, p. 223-229, 2011.