

ATIVIDADE MIELOPROTETORA DO EXTRATO AQUOSO DE LCEA 205 EM RATAS SUBMETIDAS AO FÁRMACO CARBOPLATINA

GUSTAVO SOARES FORLANI¹; LUCIELE VARASCHINI TEIXEIRA²;
ANELIZE DE OLIVEIRA CAMPELLO FELIX¹; SAMUEL RODRIGUES FÉLIX¹;
CARMEN LÚCIA GARCEZ RIBEIRO¹; MÁRCIA DE OLIVEIRA NOBRE³

¹Universidade Federal de Pelotas – gustavo.forlani@hotmail.com, ²Universidade Federal do Rio Grande do Sul - luciele.sm@gmail.com, ¹Universidade Federal de Pelotas - anelizecampellofelix@gmail.com, ¹Universidade Federal de Pelotas - samuelfr@gmail.com, ¹Universidade Federal de Pelotas - caluribeiro@yahoo.com.br, ³Universidade Federal de Pelotas - marciaonobre@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A administração de fármacos antineoplásicos sistêmicos é uma das principais modalidades terapêuticas na oncologia humana e veterinária (CASSALI et al., 2014). Entre esses fármacos destaca-se a carboplatina [cis-diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylate) platinum (II)], um platinado de segunda geração indicado para o tratamento de diversos carcinomas, obtendo resultados particularmente positivos em carcinomas mamários, epiteliais e urogenitais. Entretanto esse fármaco apresenta efeitos deletérios como a mielossupressão, ototoxicidade e a expressiva liberação de radicais livres (HUSAIN et al., 2001; WHEATE et al., 2010). Visando controlar essas alterações a medicina humana e veterinária busca novos recursos para atenuar esses efeitos, entre os quais se destacam os compostos naturais. Os fitoterápicos de maior interesse para esses pacientes são os que atuam como citoprotetores, tais como o LCEA 205, planta da família das *Malvaceae* rica no fitoquímico Antocianina, um poderoso antioxidante citoprotetor (OZKOL et al., 2015; AFSHARI et al., 2015).

O objetivo deste estudo foi avaliar o potencial mieloprotetor do extrato aquoso de LCEA 205 na concentração de 125 mg/kg e 250 mg/kg em modelo murino submetido a quimioterapia com carboplatina.

2. METODOLOGIA

O experimento recebeu parecer favorável da Comissão de Ética em Experimentação Animal da UFPEL (CEEa - 10447). Foram utilizadas 32 ratas Wistar adultas com 80 dias de idade e peso médio de 241 gramas. Os animais foram mantidos em regime de 12 horas de claro/escuro, com temperatura de 21 graus Celsius. Após um período de adaptação de 15 dias as mesmas foram aleatoriamente distribuídas em quatro grupos: G1 - controle negativo tratado com solução fisiológica; G2 - controle positivo tratado com solução fisiológica; G3 - tratado com extrato aquoso de LCEA 205 na concentração de 125mg/kg G4 - tratado com extrato aquoso de LCEA 205 na concentração de 250mg/kg.

Iniciou-se realizando o protocolo modificado descrito por CASSALI e colaboradores (2014) utilizando carboplatina 300mg/m² por via intraperitoneal no dia zero nos animais dos grupos G2, G3 e G4, enquanto nos animais do G1 foi administrado 1ml de solução fisiológica pela mesma via. Os animais foram tratados diariamente durante 21 dias por gavagem orogástrica (0,5ml) de acordo com seu respectivo grupo experimental. Para a realização de análises sanguíneas, foram

coletadas amostras de sangue nos dias três, sete e 21 por capilaridade através da punção do plexo retrobulbar com auxílio de colírio anestésico e pipetas tipo Pasteur. Findado 21 dias de tratamento, foi realizada a eutanásia dos animais por sobredose anestésica com Isoflurano, seguindo as recomendações do Conselho de Ética em Experimentação Animal.

A análise do hemograma foi realizada nos dias três, sete e 21 no analisador hematológico *PocH-100iV Diff*¹ onde foram avaliados os seguintes parâmetros: contagem de células vermelhas do sangue (RBC), hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (MCV), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM), contagem de células brancas do sangue (WBC), neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos e plaquetas. Os dados obtidos foram submetidos a análise de variância com comparação das médias pelo teste Tukey. Diferenças entre os grupos foram consideradas significativas se $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A indução da mielossupressão pela carboplatina foi constatada pela redução de leucócitos totais no hemograma do G2 quando comparadas ao G1. Esse resultado vai de acordo com a literatura (HUSSAIN et al., 2001 ; CASSALI et al., 2014) demonstrando o efeito mielotóxico desse agente antineoplásico.

A verificação do potencial mieloprotetor do extrato foi constatada pela análise dos hemogramas os quais revelaram que os animais do G3 e do G4 apresentaram contagem de leucócitos totais superiores aos animais do G2 durante todo o período experimental; sendo significativamente superiores ($p < 0,05$) nos dias três e 21 para os animais do G4 e no dia 21 para animais do G3 (tabela 1). Sugerindo que a medula óssea dos animais do G2 necessitou aumentar a produção da série granulócítica para compensar os efeitos gerados pela carboplatina, diferentemente dos grupos tratados com extrato aquoso de HRS.

A ação mieloprotetora do extrato aquoso de LCEA 205 possivelmente é decorrente da presença do fitoquímico antocianina que em estudos anteriores mostrou-se eficaz no controle de injúrias químicas causadas por fármacos mielossupressores (SANKARAN ; VADIVEL 2011) e radiações oncogênicas (OZKOL et al., 2015).

Grupo	Dia 0	Dia 3	Dia 7	Dia 21
G1	5500 ^a	5592 ^a	5320 ^a	6280 ^a
G2	5500 ^a	3715 ^b	4426 ^b	4133 ^b
G3	5500 ^a	5345 ^a	5401 ^a	6270 ^{ab}
G4	5500 ^a	5968 ^a	5440 ^a	5496 ^a

Tabela 1 - Variação do número de leucócitos totais nos dias zero, três, dez e 21: G1 – Salina 0,9%, sem aplicação de carboplatina; G2 – Salina 0,9%; G3 – extrato aquoso de LCEA 205 125mg.Kg; G4 - extrato aquoso de LCEA 205 250mg.Kg.

¹ Analisador hematológico *PocH-100iV Diff*® São Paulo, SP

¹Letras diferentes na mesma coluna representam valores estatisticamente distintos ($p < 0.05$).

4. CONCLUSÕES

Conclui-se que o extrato aquoso de HRS representa um eficaz recurso para redução do impacto mielossupressor da carboplatina.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFSHARI, K.; SAMAVATI, V.; SHAHIDI, A. Ultrasonic-assisted extraction and in-vitro antioxidant activity of polysaccharide from *Hibiscus* leaf. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.74, p.558-567, 2015.

CASSALI, G. D.; LAVALLE, G. E.; FERREIRA, E.; ESTRELA-LIMA, A.; DE NARDI, A. B.; GHEVER, C.; SOBRAL, R. A.; AMORIM, R. L.; OLIVEIRA, L. O.; SUEIRO, F. A. R.; BESERRA, H. E. O.; BERTAGNOLLI, A. C.; GAMBA, C. O.; DAMASCENO, K. A.; CAMPOS, C. B.; ARAÚJO, M. R.; CAMPOS, L. C.; MONTEIRO, L. N.; NUNES, F. C.; HORTA, R. S.; REIS, D. C.; LUVIZOTTO, M. C. R.; MAGALHÃES, G. M.; RAPOSO, J. B.; FERREIRA, A. M. R.; TANAKA, N. M.; GRANDI, F.; UBUKATA, R.; BATSCHINSKI, K.; TERRA, E. M.; SALVADOR, R. C. L.; JARK, P. C.; DELECRODI, J. E. R.; NASCIMENTO, N. A.; SILVA, D. N.; SILVA, L. P.; FERREIRA, K. C. R. S.; FREHSE, M. S.; SANTIS, G. W.; SILVA, E. O.; GUIM, T. N.; KERR, B.; CINTRA, P. P.; SILVA, F. B. F.; LEITE, J. S.; MELLO, M. V. F.; FERREIRA, M. L. G.; FUKUMASU, H.; SALGADO, B. S.; NETO, R. T. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine mammary Tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v.7, n.2, p.38-69, 2014.

HUSAIN, K.; WHITWORTH, C.; SOMANI, S. M.; RYBAK, L. P. Carboplatin-induced oxidative stress in rat cochlea. **Hearing research**, v.159, n(1-2), p.14-22, 2001

KLAUNING, J. E.; KAMENDULIS, L. M.; HOCEVAR, B. A. Oxidative stress and Oxidative Damage in Carcinogenesis. **Toxicologic Pathology**, v. 38, n.1, p. 96-109, 2010.

OZKOL, H. U.; KOYUNCU, I.; TULUCE, Y.; DILSIZ, N.; OZKOL, H. Anthocyanin-rich extract from *Hibiscus sabdariffa calyx* counteracts UVC-caused impairments in rats. **Pharmaceutical biology**, v.53, n.10, p.1435-1441, 2015.

SANKARAN, M.; VADIVEL, A. Antioxidant and Antidiabetic Effect of *Hibiscus rosasinensis* Flower Extract on Streptozotocin Induced Experimental Rats-a Dose Response Study. **Notulae Scientia Biologicae**, v.3, n.4, p.13-21,